



Corso di Studio in Scienze della Nutrizione Umana

"Omega-3 e acidi grassi essenziali: un approccio terapeutico nella Sindrome di Rett".

Relatrice: Professoressa Federica Campanelli

Candidato:

Margherita Genovese

Matr. n. 0612302463

Anno Accademico 2024 - 2025

*“I medici del futuro non cureranno più il corpo umano con i farmaci,
ma cureranno e preverranno le malattie con l'alimentazione”*

(Thomas Edison)

Indice degli acronimi più utilizzati

AA	Acido Arachidonico	FOXG1	Forkhead Box G1
AaL	Acido Alfa Linoleico	GLA	Acido gammalinolenico
AFMS	Alimenti a fini medici speciali	LARN	Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana
ADHA	Disturbo da deficit di attenzione	LCPUFA	Acidi grassi polinsaturi a lunga catena
ADP	Adenosina Difosfato	LDL	Low Density Lipoprotein
AGE	Acidi Grassi Essenziali	LOX	Lipossigenasi
AL	Acido Linoleico	MECP2	Methyl-CpG-binding protein 2
ASD	Disturbo dello Spettro Autistico	MPS	Sintesi Proteica Muscolare
CDD	CDKL5 Deficiency Disorder	MRGE	Malattia da Reflusso Gastroesofageo
CDKL5	Cyclin Dependent Kinase Like 5	ncRNA	RNA non codificante
COX	Ciclossigenasi 1	PUFA	Acidi Grassi Polinsaturi
DGLA	Acido diomogammalinolenico	RI	Intervallo di riferimento
DGS	Disturbi Generalizzati dello Sviluppo	RNA	Acido Ribonucleico
DHA	Acido docosaesaenoico	ROS	Specie Reattive dell'Ossigeno
DNA	Acido Deossiribonucleico	RTT	Sindrome di Rett
DPA	Acido docosapentaenoico	SO	Stress Ossidativo
DSN-IV	Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali- IV	STK9	Serine-Threonine kinase 9
EFSA	European Food Safety Authority	VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
EPA	Acido Eicosapentaenoico	STK9	Serine-Threonine kinase 9

Sommario

Indice degli acronimi più utilizzati	3
Abstract	6
Introduzione e scopo.....	8
1. Sindrome di Rett: quadro clinico.....	10
1.1 Fasi dello sviluppo nella Sindrome di Rett	12
1.2 Le varianti della Sindrome di Rett.....	13
1.3 I contenitori.....	14
1.3.1 I criteri.....	14
1.3.2 L'autismo.....	17
1.3.3 Il DSM-IV.....	19
1.3.4 La mutazione genetica.....	21
2. Mutazione Gene Mecp2	23
2.1 RNA non codificanti associati allo stress ossidativo e all'infiammazione	24
2.2 Il gene CDKL5	29
2.2.1 Relazione tra stress ossidativo, infiammazione e omega-3.....	31
2.3 Il gene FOXP1	33
3. Lipidi, acidi grassi e Omega 3	36
3.1 I Lipidi	37
3.2 Acidi Grassi e AGE	38
3.2.1 Acido Linoleico e acido α -linolenico	43
3.3 Funzioni degli AGE.....	45
3.4 Fonti alimentari di ω -6 e ω -3 e loro fabbisogno nell'alimentazione quotidiana..	48
3.5 Utilizzo degli omega 3 in alcune patologie	55
4. Sindrome di Rett: effetti dei PUFA ω -3 sulle proteine di membrana	56
5. Sindrome di Rett: Somministrazione di PUFA ω -3 e possibile miglioramento dell'area motoria.....	58
6. Sindrome di Rett: PUFA ω -3 nel trattamento di ansia, stress e depressione.....	63
7. Nutraceutica e sindrome di Rett: quali possibili utilizzi	68
7.1 La Nutraceutica: definizione e applicazione.....	69
7.1.1 EFSA e Omega-3	72
7.2 Nutrizione e nutraceutici nella Sindrome di Rett	73
7.2.1 L'importanza della nutrizione nella RTT	76

7.2.2	Impiego dei nutraceutici	79
7.2.3	Possibili interazioni farmacologiche, controindicazioni, effetti avversi.....	80
8.	Proposta di piano alimentare – ipotesi e strategie nutrizionali	82
8.1	Esempi di alimenti ricchi di ω -3 da inserire nel piano alimentare: pesci, crostacei, frutta secca e semi.....	82
	Conclusioni.....	88
	Bibliografia.....	92
	Sitografia.....	111
	Ringraziamenti	113

Abstract

La Sindrome di Rett (RTT) è un disturbo neurodegenerativo che interessa quasi esclusivamente le bambine e la forma più comune della condizione è conosciuta come sindrome di Rett classica. Dopo la nascita le bambine con questa forma di RTT mostrano uno sviluppo apparentemente normale per un periodo che varia dai 6 ai 18 mesi, dopodiché manifestano gravi problemi nel linguaggio e nella comunicazione, nell'apprendimento, nella coordinazione e in altre funzioni cerebrali.

La patogenesi di questa condizione è strettamente correlata alla mutazione di uno specifico gene che influenza lo sviluppo, la funzione e la plasticità neuronale. Recenti studi evidenziano altresì stati infiammatori subclinici, alterazioni del bilancio redox e disfunzioni metaboliche. In questo contesto, gli acidi grassi essenziali, in particolare gli omega-3, hanno suscitato un crescente interesse come possibili approcci terapeutici, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie, neuroprotettive e modulanti sullo sviluppo neuronale.

Diversi articoli in letteratura scientifica suggeriscono come l'assunzione di omega-3 possa rappresentare una strategia complementare per migliorare i sintomi, supportando la differenziazione neuronale e migliorando la qualità di vita delle pazienti. Tuttavia, le evidenze cliniche attualmente disponibili sono ancora preliminari e sottolineano l'importanza di un approccio terapeutico integrato, che includa oltre all'utilizzo di AGE anche un'attenta pianificazione nutrizionale.

Alcuni trial clinici randomizzati con placebo si sono concentrati nel valutare l'efficacia di farmaci che agiscono su aspetti motori e comportamentali, mentre alcuni studi si

concentrano sull'integrazione di omega-3 che sembrano favorire nelle prime fasi della malattia, un parziale recupero biochimico e genetico, offrendo così potenziali margini di salvaguardia e miglioramento della patologia.

Introduzione e scopo

La Sindrome di Rett rappresenta un disturbo del neurosviluppo correlato a condizioni cliniche eterogenee che si manifestano nei primi anni di vita, con un'incidenza stimata di circa 1 su 10.000 a 15.000 nascite femminili. Si tratta di un disordine neurodegenerativo di origine genetica che determina una progressiva perdita delle abilità motorie, comunicative e cognitive, accompagnata da una serie di complicanze neurologiche come crisi epilettiche, disturbi comportamentali e disfunzioni autonome.

La diagnosi clinica si basa sulla presenza di criteri specifici, ma la scoperta delle mutazioni del gene MECP2, situato sul cromosoma X, ha aperto la strada a nuovi studi che evidenziano come questa sia la causa genetica principale della malattia. Il gene MECP2 codifica per un'isoforma della proteina Methyl-CpG-binding protein 2, coinvolta nella regolazione dell'espressione genica e nel mantenimento della plasticità neuronale. La sua alterazione compromette gravemente i normali processi di sviluppo cerebrale, determinando la sintomatologia caratteristica.

Nonostante le attuali terapie siano prevalentemente di supporto, la ricerca scientifica si sta concentrando sulla comprensione dei meccanismi molecolari e sulla ricerca di strategie terapeutiche innovative. In questo scenario si evidenzia un ruolo emergente della nutraceutica, in particolare della supplementazione di acidi grassi omega-3, quali strumenti capaci di influenzare positivamente i processi infiammatori, ossidativi e di plasticità cerebrale. La loro capacità di modulare il bilancio redox e di influire sugli stati infiammatori di basso grado, spesso presenti in patologie neurodegenerative, apre nuove prospettive terapeutiche. In particolare, si ipotizza che un'integrazione mirata

di omega-3 possa contribuire a migliorare gli aspetti motori e comportamentali nelle pazienti con RTT, specialmente in fase precoce.

L'obiettivo principale di questa tesi è condurre una revisione critica della letteratura attraverso una metanalisi di studi scientifici che analizzano l'utilizzo e la supplementazione di omega-3 in soggetti affetti da RTT, con particolare attenzione ai miglioramenti nelle aree motoria e comportamentale. Si approfondisce altresì l'importanza di una strategia nutrizionale integrata, che ponga in evidenza come la nutraceutica possa essere un alleato efficace in supporto alla terapia farmacologica, contribuendo a migliorare le condizioni di vita e il benessere psicofisico delle pazienti. Infine, si sottolinea la necessità di sviluppare piani nutrizionali personalizzati che incentivino un comportamento alimentare equilibrato, come elementi fondamentali di un approccio terapeutico complessivo, capace di favorire il miglioramento dello stile di vita e di ottimizzare i risultati clinici, mirando a una gestione più sopportabile di questa patologia.

1. Sindrome di Rett: quadro clinico

La Sindrome di Rett, definita come encefalopatia neurodegenerativa a evoluzione progressiva, è un grave disturbo neurologico che colpisce prevalentemente le femmine con un'incidenza di 1/10.000 (HAGBERG et al. 1993) e si manifesta tipicamente tra i 6 e i 18 mesi di vita. La RTT è stata inclusa nel *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali DSM-IV* (1994) tra i *Disturbi Generalizzati dello Sviluppo* (DGS). Questa patologia è caratterizzata da regressione nello sviluppo delle capacità di linguaggio e dell'uso delle mani che, insieme a stereotipie manuali e compromissione della deambulazione, costituiscono le quattro principali caratteristiche diagnostiche. Gli individui affetti possono presentare numerose altre disabilità neurologiche e comorbidità, tra cui crisi epilettiche, irregolarità respiratoria, ansia, problemi gastrointestinali, ipoplasia, osteoporosi ad esordio precoce, bruxismo.

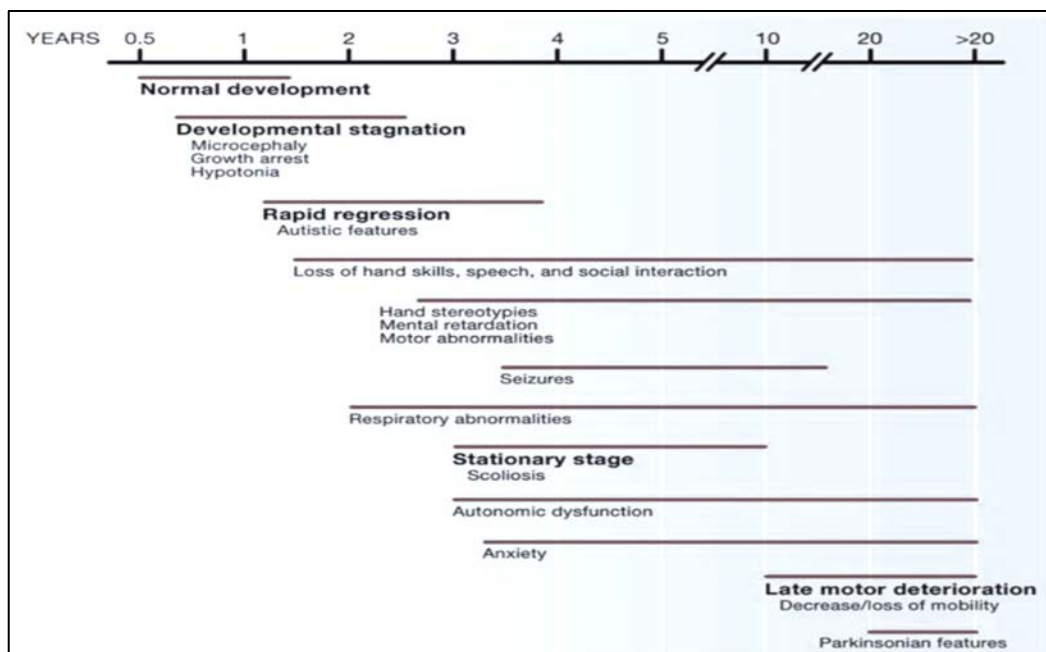


Fig.1 – Insorgenza e progressione della RTT. Dopo un periodo di sviluppo apparentemente normale, si ha un arresto seguito da un rapido deterioramento che porta alle anomalie tipiche di questa malattia (Chahrouh et.al 2007)

La RTT è frequentemente associata a varianti patogenetiche del gene MECP2, il cui prodotto proteico è altamente espresso nel sistema nervoso centrale. (GOLD, W.A et al. 2024). Questa mutazione è stata confermata nel 95% dei casi di diagnosi di RTT (LAURVICK 2006) mentre altri soggetti sono stati classificati come casi atipici con alterazioni nel gene CDKL5 Chinasi ciclina dipendente o nella proteina FOXP1 (ARIANI et al.2008)

La RTT fu descritta per la prima volta nel 1965 da un neurologo pediatrico austriaco, Dott. Andreas Rett. Nella sala d'attesa della sua clinica notò due bambine con identiche stereotipie di agitazioni delle mani. Durante la visita scoprì che entrambe le pazienti avevano la stessa storia clinica, ovvero uno sviluppo normale seguito da un periodo di regressione e perdita dei movimenti delle mani. Documentò in seguito altri casi di pazienti con sintomi simili e in una sua prima pubblicazione nel 1966 definì questa condizione clinica "iperalimentazione cerebrotrofica". Tuttavia, il suo articolo non ottenne un'accettazione generale da parte della comunità scientifica fino alla sua pubblicazione in lingua inglese 17 anni dopo (KYLE, S.M. et al. 2018).

I primi segni della sindrome sono riscontrati solitamente in ambito familiare: ipotonia alle braccia e alle gambe dei bambini, pianto incessante, attorcigliamento delle mani, applaudire o battere le mani e la perdita delle abilità precedentemente acquisite. La regressione della RTT varia in ogni caso da un paziente all'altro ed è graduale. Nella fase iniziale la RTT può presentarsi con caratteristiche che si sovrappongono a quelle dei pazienti con Disturbo dello spettro autistico (ASD). Tuttavia, a differenza di quest'ultimi, le pazienti con Rett non perdono le abilità motorie. Al contrario, mantengono alcune capacità motorie e cognitive, anche se la loro "teoria della mente" viene preservata in modo diverso rispetto a quella dei soggetti con ASD (FRULLANTI

et al.2019). Entrambi i gruppi presentano stereotipie, ma con manifestazioni differenti (DY et al.2019).

1.1 Fasi dello sviluppo nella Sindrome di Rett

Lo sviluppo della RTT è frequentemente suddiviso in fasi, poiché è stato osservato che la sindrome si caratterizza per una sequenza ordinata di manifestazioni cliniche (HAGBERG, B. et al.1986). Sono stati identificati quattro stadi (Fig.1), sebbene questa classificazione serva principalmente a offrire una comprensione generale del decorso della patologia, che presenta una variabilità individuale sia nei tempi che nella gravità dei sintomi.

Fase I: insorgenza precoce – Sintomi lievi e facilmente trascurabili che iniziano tra i 6 ei i 18 mesi di vita. I bimbi perdono interesse nel gioco, hanno un ritardo psicomotorio nelle prime classiche tappe del sedersi e nel gattonare.

Fase II: regressione rapida – tra 1 e 4 anni si perdono le capacità acquisite e sono più visibili i movimenti anomali delle mani, iperventilazione, pianto senza motivo e una perdita di interazione sociale

Fase III: plateau – fino quasi ai 10 anni di età. I disturbi del movimento persistono, il comportamento può migliorare come anche l'uso delle mani e la comunicazione. Possibile manifestazione di crisi epilettiche

Fase IV: deterioramento motorio tardivo – dopo i 10 anni si presenta debolezza muscolare, ridotta mobilità, scoliosi. La difficoltà di comunicazione impedisce agli

altri di riconoscere il dolore causato da queste manifestazioni (FABIO, R.A. et al. 2024).

1.2 Le varianti della Sindrome di Rett

La classificazione in stadi e i marcatori cronologici non permettono tuttavia una netta distinzione dei passaggi da una fase all'altra, in particolare per quanto concerne il terzo e quarto stadio.

Esistono alcune differenze nei casi che non rientrano nella definizione classica, note come "*forme atipiche*" in Gran Bretagna e "*varianti*" in Svezia. Queste comprendono:

- La variante congenita: esordio della malattia immediatamente dopo la nascita.
- La variante con convulsioni precoci: convulsioni presenti già prima della regressione
- La variante a forme fruste: esordio più tardivo, dopo i 4 anni
- La variante a linguaggio conservato: l'uso di forme linguistiche semplici continua anche dopo la regressione
- La variante maschile

Lo studio di queste ultime forme ha introdotto il concetto di "*Rett Complex*", termine che comprende sia le forme più gravi che quelle relativamente più lievi, tra le quali la più frequente sarebbe la variante del linguaggio conservato (ANTONIETTI et al. 2011).

1.3 I contenitori

Il termine si riferisce generalmente a categorie o modelli utilizzati per classificare i diversi fenotipi clinici così da poter aiutare ad identificare e raggruppare casi con sintomi simili o con specifiche caratteristiche genetiche e comportamentali, facilitando così la ricerca, la diagnosi e la gestione clinica dei pazienti.

In questo capitolo prenderemo in esame i seguenti contenitori:

- i criteri
- l'autismo
- il DSM-IV
- la mutazione genetica.

1.3.1 I criteri

In assenza di marker biologici la RTT fu definita sulla base di un insieme di criteri clinici stabiliti nel corso della conferenza internazionale organizzata nel 1984 a Vienna dal Dott. Rett. I criteri furono suddivisi in: Criteri di Inclusione e Criteri di Esclusione (HAGBERG et al. 1985).

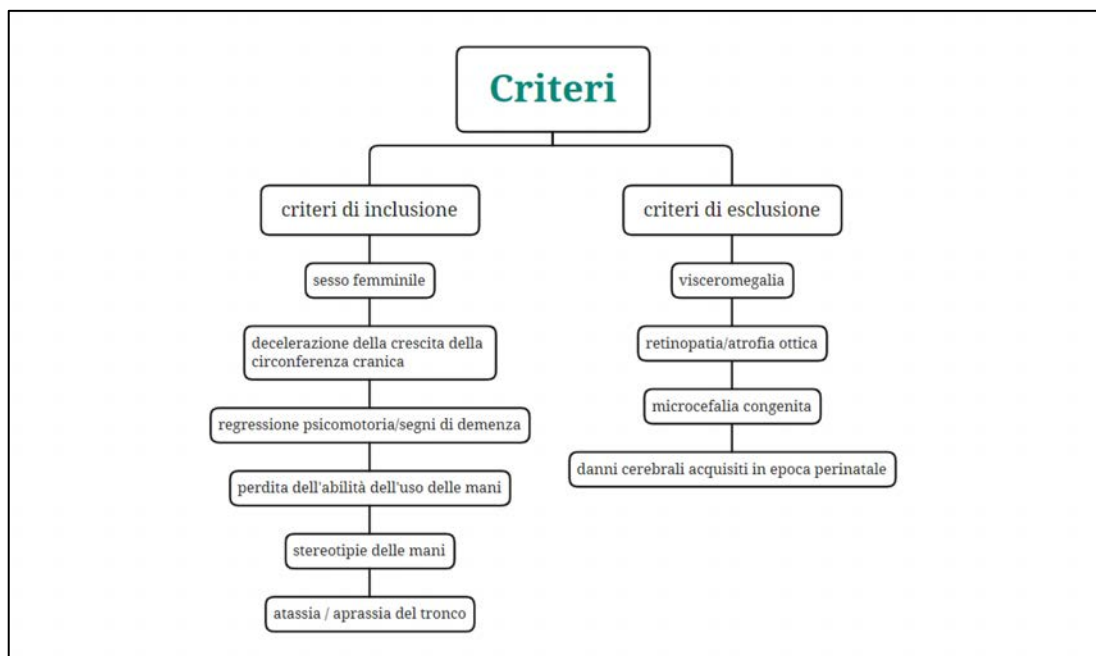


Fig.2 – Criteri di Vienna, 1984

Qualche anno dopo si rese necessaria una revisione ai criteri di Vienna (Fig.2) poiché alcuni pazienti non soddisfacevano tutti i criteri diagnostici sopra elencati. Dal confronto tra questi e le forme atipiche della sindrome, caratterizzate dal fatto che il sesso femminile non è un requisito, dallo sviluppo psicomotorio normale nei primi sei mesi di vita e dalla presenza di ritardo mentale e disturbi della comunicazione di tipo autistico alla visita, oltre a atassia o aprassia della marcia, nel 1986 il *Rett Syndrome Diagnostic Criteria Working Group* suddivise i criteri diagnostici in tre categorie: criteri necessari, criteri di supporto e criteri di esclusione (HAAS et al.1988).

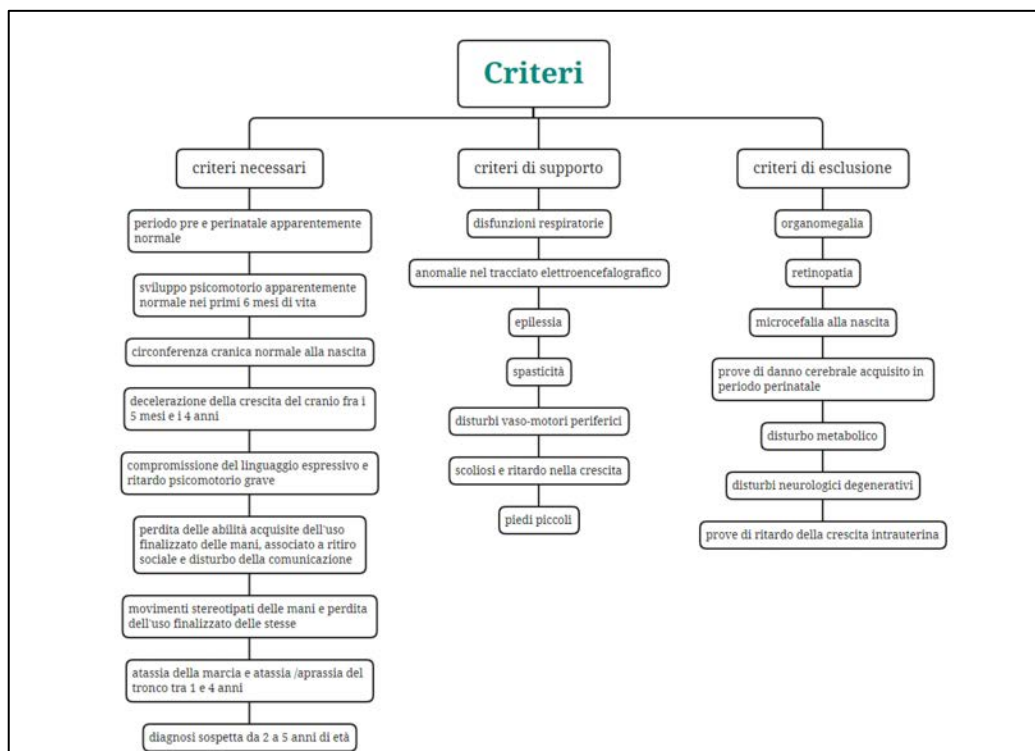


Fig.3 – Criteri di Vienna secondo il *Rett Syndrome Diagnostic Criteria Working Group*, 1988

È importante sottolineare che, in presenza di uno o più criteri di esclusione, anche se tutti i criteri necessari sono soddisfatti, la diagnosi di sindrome di Rett non può essere formulata. Tuttavia, la diagnosi rimane in sospeso dai 2 ai 5 anni di età, fino a quando non si chiariscono ulteriori aspetti clinici.

Nonostante la loro utilità, i criteri diagnostici non furono ancora in grado di consentire una precisa differenziazione tra la RTT e la sindrome autistica (ANTONIETTI et al. 2011).

1.3.2 L'autismo

In ambito medico il lavoro di Rett inizialmente non fu preso in grande considerazione, probabilmente a causa delle problematiche nosografiche del tempo. All'epoca le patologie associate a ritardo mentale dovevano soddisfare requisiti specifici, come la presenza di danno cromosomico e un quadro clinico ben definito. La sindrome descritta da Rett non dimostrava una corrispondenza tra fattore eziologico ed evidenze cliniche, motivo per cui venne catalogata genericamente come "autismo". Questa classificazione influenzò notevolmente i tentativi, nel corso degli anni, di stabilire differenze e confini tra le due sindromi. In letteratura sono documentati casi in cui, ogni qualvolta una paziente con RTT veniva diagnosticata come autistica, la valutazione specificava anche la presenza di un danno cerebrale addizionale di rilevante entità, avente con conseguenti ritardi cognitivi profondi e disturbi motori (ANTONIETTI et al. 2011).

Venne effettuato uno studio comparativo tra bambine con sindrome di Rett, soggetti con autismo infantile diagnosticato tramite i criteri di Rendle-Shortt (CLANCY et al. 1969) e soggetti con autismo associato a danno cerebrale infantile di natura organica. In questo modo si sarebbero potute stilare una serie di caratteristiche comportamentali che facilitassero la diagnosi differenziale tra le due sindromi. Furono creati quattro gruppi comportamentali:

- comportamenti osservati solo nella RTT
- comportamenti osservati in ogni caso di RTT
- comportamenti osservati solo nella sindrome autistica

- comportamenti osservati in ogni caso di sindrome autistica

In seguito ad ulteriori studi (1990) Olsson e Rett arrivarono a definire come differenze riscontrabili immediatamente le stereotipie delle mani. Quelle dei soggetti autistici sono costantemente impegnate in giochi con oggetti a cui imprimere rotazioni veloci e continue, mentre le mani delle bimbe con RTT restano chiuse nelle stereotipie o sono portate alla bocca e bagnate con saliva. Altro elemento importante è lo sguardo: fisso e luminoso nelle bimbe con RTT, mentre risulta vago e non focalizzato sull'oggetto che si manipola negli autistici.

Un fattore limitante nell'individuare le casistiche è senza dubbio l'età. Rilevare le differenze è abbastanza facile nei bambini cresciuti, diviene più difficile invece nei primi mesi di vita o nei primi anni dello sviluppo. Per questo motivo alcuni ricercatori hanno cercato di individuare segni clinici precoci che potessero aiutare nella diagnosi. Confrontando dei filmati effettuati entro i due anni di età i medici hanno rilevato che i disturbi nelle funzioni dell'intenzionalità e dell'imitazione sarebbero molto più pronunciati tra i 12 e i 18 mesi in bambine con RTT rispetto al gruppo dei bambini autistici e bambini non affetti da sindromi e per questo sarebbe possibile effettivamente differenziare la sindrome di RTT dall'autismo, tranne che tra i 6 e i 12 mesi (CARMAGNAT-DUBOIS et al. 1997).

1.3.3 Il DSM-IV

Il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* redatto dall'American Psychiatric Association (APA) è un manuale per disturbi mentali utilizzato da medici di tutto il mondo sia nella clinica che nella ricerca. La prima edizione risale al 1952, a cui fecero seguito numerosi aggiornamenti, sino all'edizione più recente di marzo 2023 per l'Italia. La RTT è stata inserita tra i Disturbi Generali dello Sviluppo (DGS) insieme con l'Autismo, la Sindrome di Asperger, il Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia e il DGS Non Altrimenti Specificato, incluso l'autismo atipico (ANTONIETTI et al. 2011).

Prima della sua inclusione tra le categorie diagnostiche del DSM-IV nel 1994, si discuteva ancora se la RTT dovesse essere considerata un disturbo neurologico o mentale e se fosse appropriato classificarla come una sottocategoria del DGS. Anche un sistema di standardizzazione robusto come il DSM-IV ha generato dibattiti e controversie, evidenziando un'altra questione cruciale: quella dell'epidemiologia. La reale incidenza della RTT potrebbe infatti essere sottostimata, considerando che non tutte le pazienti affette aderiscono alle associazioni nazionali a loro volta affiliate all'Associazione Internazionale Sindrome di Rett (IRSA). L'incidenza della sindrome varia da 1/10.000 a 1/15.000 (KOZINETZ et al. 1993) ed è attualmente considerata la seconda più prevalente dopo la sindrome di Down per quanto riguarda il ritardo mentale grave nella popolazione femminile. Sebbene la sindrome sia diffusa a livello globale (Fig.4) non si possono escludere discrepanze tra i diversi paesi, poiché sono state osservate distribuzioni geografiche atipiche e un inusuale picco di incidenza di 1:3000 femmine (HAGBERG, HAGBERG et al. 1997).

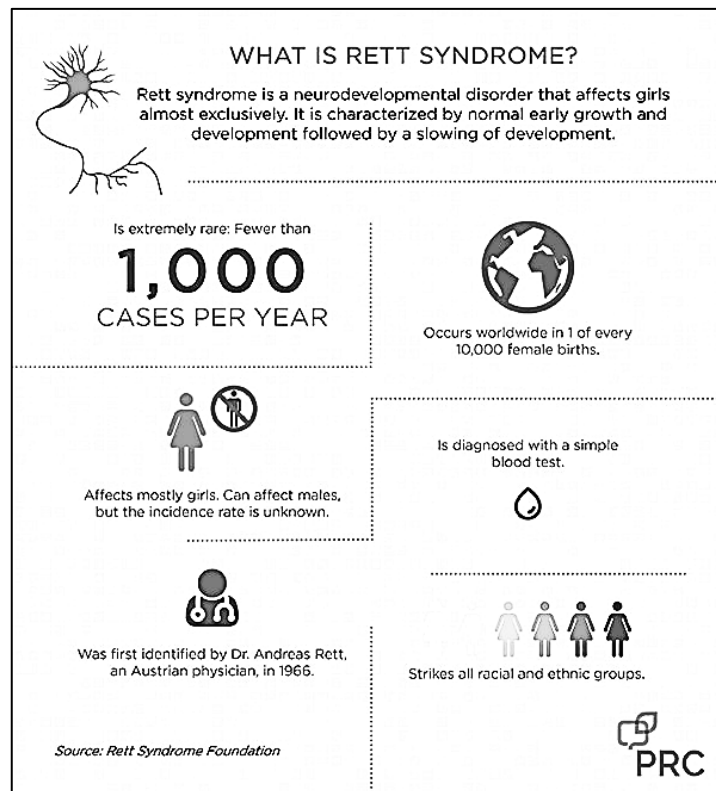


Fig.4 – La Sindrome di Rett in breve (*Rett Syndrome Foundaion*)

L'ipotesi della consanguineità fu avallata da ricerche condotte in Ungheria, Svezia e Italia. I ricercatori rivelarono un crescente numero di matrimoni consanguinei tra gli antenati delle bambine e la provenienza delle famiglie dalla medesima area geografica, il che avrebbe forti implicazioni a supporto dell'ipotesi della trasmissione genetica. In Italia le aree geografiche a forte incidenza della RTT coinciderebbero con le zone del cremasco e della Versilia, nelle aree confinanti tra i comuni di Massa e Camaiore (PINI et al. 1996). La scoperta della mutazione del gene responsabile della sindrome ha naturalmente rivoluzionato l'ambito di studio, dando impulso a nuove ricerche e approfondimenti in ambito medico e scientifico.

1.3.4 La mutazione genetica

La ricerca genetica sulla RTT ha attraversato diverse fasi, con numerosi modelli esplicativi proposti nel corso degli anni.

Una delle prime ipotesi suggeriva che la RTT fosse una condizione dominante legata al cromosoma X, letale nei maschi ma non nelle femmine, che possono sopravvivere pur manifestando la malattia. Questa teoria si basa sui meccanismi di trasmissione genetica associati ai cromosomi X e Y che determinano il sesso. Nel caso delle femmine (XX) è sufficiente che almeno una copia dei due cromosomi X sia funzionale affinché le informazioni genetiche siano espresse. Uno dei due cromosomi viene “disattivato” in modo casuale attraverso il processo di disattivazione X, mentre l’altro rimane attivo. Questo meccanismo consentirebbe alle femmine di sopravvivere, mentre nei maschi (XY), l’assenza di un cromosoma X di riserva per compensare quello disattivato rende impossibile la sopravvivenza, poiché le mutazioni presenti sull’unico cromosoma X sono tali da compromettere le funzioni vitali. Tuttavia, ulteriori ricerche portarono alla luce dubbi su quest’ultima teoria, avendo riscontrato casi, rari, in cui i maschi potevano sopravvivere (MELONI et al. 2000). Le ricerche si focalizzarono quindi principalmente sul confronto tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia: bambine con RTT e sorelle. Si evidenziò la zona Xq28 e il riscontro con numerose mutazioni sul gene MECP2 portò alla sua individuazione come causa primaria di malattia (ANTONIETTI et al. 2011).

La mutazione del gene MECP2 genera una proteina (AMIR et al. 1999) che interessa lo sviluppo del cervello. L’importanza di quest’ultima è tale che risulta essenziale per

la vita tanto che nella maggioranza dei casi i maschi non sopravvivono mentre le femmine manifestano la malattia con un quadro altamente invalidante. Le mutazioni di MECP2 si manifestano tuttavia con un'ampia gamma di fenotipi rispetto alla RTT classica (AMIR et al. 2000) e la posizione del gene in questione potrebbe definire il grado di severità della sindrome. Alcuni studi hanno evidenziato come ci siano anche mutazioni che avvengono de novo (ERLANDSON et al. 2001), cioè che non sono state rilevate dai genitori oppure mutazioni senza senso che si verificano in parti diverse del gene. Per questo motivo in letteratura sono numerosi gli studi volti a dimostrare oppure indagare un possibile legame tra fenotipo e genotipo, in modo da poter individuare delle caratteristiche comportamentali ed emozionali che potrebbero essere riconosciute come specifiche nella RTT. Nel corso degli ultimi anni è emerso un quadro generale nel quale si evidenzia che mutazioni che portano ad un'interruzione di MECP2 nel suo dominio C-terminale sono caratteristiche di pazienti con una patologia meno devastante, mentre mutazioni missenso nella porzione N-terminale portano a fenotipi più gravi (CHARMAN et al. 2005).

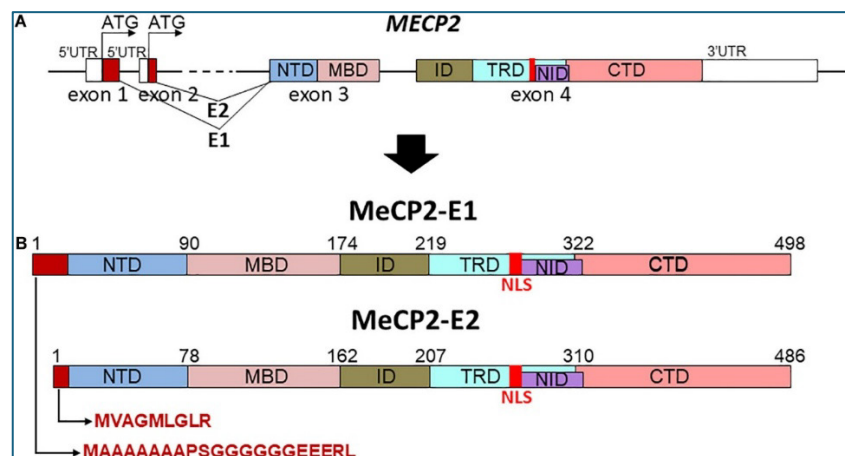


Fig. 5 – Rappresentazione schematica del gene MECP2 (A) e dei diversi domini proteici delle isoforme MeCP2-E1 e MeCP2-E2 (B). NTD, regione N-terminale; MBD, dominio di legame al methyl; ID, intervallo; TRD, dominio di repressione della trascrizione; NID, interazione con NCoR; CTD, domini C-terminali; NLS, segnale di localizzazione nucleare

(Frontiers in Genetics, January 2021, Vol.12, art.620859)

2. Mutazione Gene Mecp2

Il gene MECP2, localizzato sul cromosoma X, presenta mutazioni nel 95% dei casi nei pazienti affetti da RTT (AMIR et al. 1999). Studi scientifici hanno evidenziato che l'ablazione del gene in tutti i tessuti del topo o la sua distruzione nel cervello provocano una condizione patologica che riproduce numerosi aspetti della RTT. Queste evidenze sottolineano l'importanza della proteina MECP2, codificata dallo stesso gene, nel mantenimento delle funzioni cerebrali e nello sviluppo neurologico (DELLA RAGIONE F. et al. 2020). Da più di trent'anni (la proteina è stata scoperta nel 1992), le funzioni biologiche di MECP2 sono state oggetto di continui approfondimenti (LEWIS et al. 1992). È emerso che questa proteina svolge il ruolo di silenziare l'espressione di numerosi geni attraverso un meccanismo epigenetico, legandosi al DNA metilato e reclutando altri repressori. Tuttavia, studi recenti hanno evidenziato anche la capacità di MECP2 di promuovere l'espressione genica in specifiche aree cerebrali, grazie al reclutamento di proteine attivatrici (BEN-SHACHAR et al. 2009). Negli ultimi anni sono state identificate due principali isoforme chiamate MECP2A e MECP2B (DELLA RAGIONE et al. 2016). Entrambe sono presenti nel cervello, ma MECP2B è molto più abbondante e sembra essere quella maggiormente coinvolta nello sviluppo della RTT (DRAGICH et al. 2007).

Uno studio recente dell'Istituto di Genetica e Biofisica A.Buzzanti-Traverso (IGB-ABT), CNR di Napoli ha messo in luce che la proteina MECP2 interagisce tra l'altro con l'RNA non codificante MajSat-fw nei neuroni ed ha un ruolo chiave nell'organizzazione dell'architettura della cromatina. Si ipotizza che i danni causati dall'ablazione di MECP2 o il silenziamento del MajSat-fw RNA potrebbero creare

alterazioni nella struttura della cromatina, con conseguente errata espressione di specifici geni e contribuire alla patogenesi della RTT (DELLA RAGIONE F. et al. 2020). Sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire la correlazione tra alterazioni dell'architettura nucleare e il fenotipo patologico della Sindrome di Rett, potrebbe essere interessante anche analizzare come i nutraceutici e in particolare gli acidi grassi essenziali (AGE) possano modulare l'espressione di RNA non codificanti (AGBOR et al. 2023).

2.1 RNA non codificanti associati allo stress ossidativo e all'infiammazione

Gli RNA non codificanti (ncRNA) sono stati riconosciuti come potenti regolatori dell'espressione genica attraverso diversi meccanismi. Essi svolgono ruoli fondamentali nell'insorgenza e nello sviluppo di malattie infiammatorie e associate allo stress ossidativo, rendendoli potenziali bersagli terapeutici per il controllo di tali patologie. Un metodo emergente per gestire queste condizioni è l'utilizzo di prodotti naturali, ricchi di antiossidanti, che hanno suscitato grande interesse grazie a studi che ne evidenziano il ruolo nel contrastare le malattie croniche, grazie ai loro notevoli benefici, ai bassi effetti collaterali e alla scarsa tossicità (NGUM et al. 2023).

L'ncRNA è un tipo di RNA che non viene tradotto in proteina, ma che è tuttavia importante poiché coinvolto nella regolazione genica, nella modifica dell'RNA e la formazione di strutture ribonucleoproteiche.

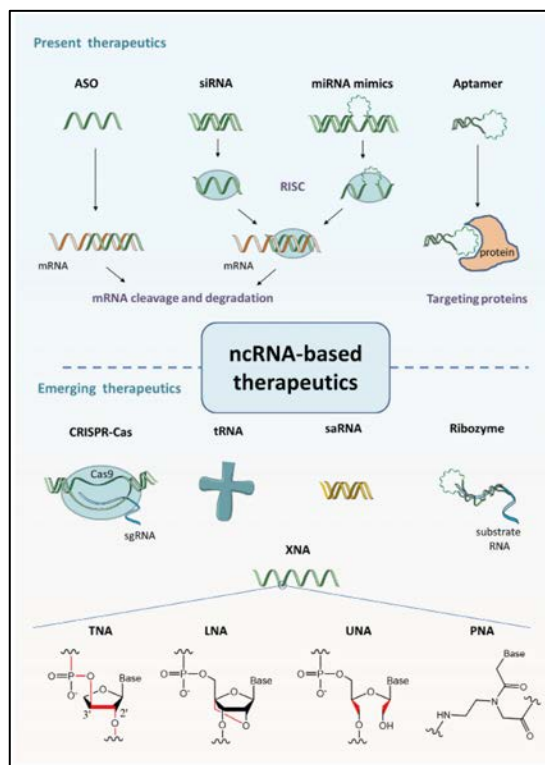


Fig.6 – La struttura e la funzione dei farmaci a base di acidi nucleici approvati ed emergenti, basati su ncRNA. (Noncoding RNAs Emerging as Drugs or Drug Targets: Their Chemical Modification, Bio-Conjugation and Intracellular Regulation - *Molecules* 2022)

Gli ncRNA inizialmente sono stati considerati come “evolutionary junk” (materiale spazzatura evolutivo) senza funzione biologica. Nel corso degli ultimi decenni, evidenze sempre più numerose hanno suggerito che diversi tipi di ncRNA sono coinvolti in numerosi processi cellulari fondamentali. Possono essere RNA ribosomiale, RNA transfer oppure possono essere complessi enzimatici implicati nei processi di trascrizione, replicazione, splicing e in altri processi riguardanti l’espressione genica (WANG et al.2022).

Lo stress ossidativo provoca reazioni infiammatorie eccessive e danni a lipidi, proteine e acidi nucleici, oltre a causare lesioni in alcuni tessuti che possono evolvere in complicazioni. Numerosi studi indicano che gli ncRNA possono agire come

modulatori chiave nelle risposte allo stress ossidativo e all'infiammazione associati a condizioni patologiche (GHAFOURI-FARD et al. 2020). Molti di questi ncRNA sono stati esplorati anche in relazione all'uso di prodotti naturali (Fig.7).

I prodotti naturali e i loro metaboliti secondari sono stati utilizzati per decenni come medicinali, sia in combinazione con altri prodotti sia come singoli farmaci. Tra i vari prodotti naturali studiati come ad esempio l'Olaceina, la Curcumina, il Resveratrolo, la Berberina e la Quercitina ritroviamo anche gli acidi grassi Omega-3. Quest'ultimi sono acidi grassi polinsaturi benefici che si trovano principalmente negli alimenti, in particolare nei pesci grassi. Ad oggi esistono diversi effetti controversi degli omega-3 sui sistemi ossidanti e antiossidanti, tuttavia, ciò non esclude i loro effetti benefici nel ridurre i livelli di trigliceridi e nel fornire protezione contro le malattie neurodegenerative e cardiache, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie, antiallergiche e cardioprotettive. Studi condotti attraverso trial clinici randomizzati (RCT) su pazienti hanno evidenziato che l'integrazione di omega-3 migliora significativamente la riduzione di malondialdeide (MDA), la capacità antiossidante totale e l'attività del glutatione perossidasi, rafforzando così il ruolo degli omega-3 come fattori che potenziano le difese antiossidanti contro le specie reattive dell'ossigeno (ROS) (JAVAD et al. 2019).

Disorder	Non-coding RNA modulated by natural products	References
Cancers (lncRNAs)	GAS5, HOTAIR, H19, RPI-179N6.3, MUDENG, AK056098, AK294004, AF086415, AK095147, HIF-1a, FOXM1, PCGEM1, AT102202, HOTAIR, DBH-AS1, PCGEM1, PRNCR1, PCAT29, AK001796, MALAT1, u-Eleanor, LINC00978, CCAT1, lncRNA BDLNR, NKILA, PAX8-AS1-N, CASC2, MEG-3, GAS-5, MHRT, NEAT1, WDR7-7, EWSAT1, lncRNA00364, MIR210HG, CFLAR-AS1, UBL7-AS1, MIR210HG, PAX8-AS1-N, WDR7-7, EWSAT1, lncRNA-PVT1, lincPINT, lncRNA-ROR, XIST, Tusc7, lncRNA-NBR2, lncRNA-UCA1, SOX2OT V7, LINC00511, SPRY4-IT1, lncRNA-TTTY18, C3orf67-AS1, RFX3-AS1, STXBP5-AS1, BANCR, TUG1, PCAT29, ZFAS1, LINC01116, Loc344887, lncRNA circ-PLEKHM3, STAT5A, STAT3, PTTG3P, BISPR, CRNDE, PCAT1, PVT1, SNHG16, SNHG7, ZRANB2-AS2, CDKN2B-AS1, ZFAS1, FLJ36000, ST70T1, MRAK052686, MIR155HG, GUCY2GP, LINC00623, H2BFXP, PANDAR, RPI-179N16.3, ZRANB2-AS2, DIO3OS, AK001796, ANRIL, LINC01121, HULC, TERRA, LINC00261	Yan et al. (2015), Al Aameri et al. (2017), Beaver et al. (2017), Palmieri et al. (2017), Saghafi et al. (2019), Chen et al. (2021a), Chen et al. (2021b), Irshad and Husain (2021), Kalthori et al. (2021), Ma et al. (2021), Mishra et al. (2021), Ruiz-Manriquez et al. (2021), Cesmeli et al. (2022), Giordo et al. (2022), Sadegh et al. (2023)
Cancers (circRNAs)	circ-PRKCA, circ-ZNF83, circ-PLEKHM3, circ-FNDC3B, circ-102115, circSATB2 and circFOXM1	Li et al. (2022), Xiaoqing et al. (2021), Ji-An et al. (2021), Sifan and Fang (2021), Li et al. (2021), Bowen and Joong (2016), Daoqi et al. (2020), Jiabin et al. (2019), Zhang R. et al. (2021)
Cancers (miRNA)	miR-122-5p, miR-34a, miR-424, miR-503, miR-125b-5p, miR-200c-3p, miR-409-3p, miR-122-5p, miR-542-3p, miR-17 family, miR-96, miR-221, miR-520h, miR-16, miR-210, miR-7-1, miR-99a, and miR-21a, miR-98-5p, miR-92, miR-93, miR-106b, miR-141, miR-143 miR-663, miR-200c, miR-25, miR-92a-2, miR-103-2, miR-103-1, miR-222, miR-let 7, miR-27a, miR-125b, miR-21, miR-200b, miR-200c, miR-let-7c, miR-let 7b, miR-let 7d, miR-146a, miR-140, miR-29a, miR-155, miR-27a, miR-19a, miR-19b, miR-32-5p, miR-214-3p, miR-134, miR-512-5p, miR-21-3p, miR-21-5p, miR-130a, miR-27a, miR-491, miR-141, miR-101, miR-429, miR-409-3p, miR-20a, miR-34c, miR-145, miR-31, miR-137, miR-221/222, miR-126, miR-15a, miR-186, miR-451a, miR-370, miR-373, miR-526b, miR-375, miR-487b, miR-7f-1, miR-9, miR-203, miR-328, miR-1, miR-3p, miR-1260b, miR-1290, miR-196b, miR-124, miR-30e, miR-10a, miR-663, miR-744, miR-126-3p, miR-720, miR-1280, miR-128, miR-453, miR-494, miR-let-7a, miR-let-7e, miR-let-7f, miR-522-3p	Ahmad et al. (2012), Parasramka et al. (2013), Yu et al. (2013), Shakir et al. (2014), Dhar et al. (2015), Sanjeev et al. (2015), Venkatadri et al. (2016), Wu and Cui (2017), Abbasi et al. (2018), Geng et al. (2018), Chen et al. (2021a), Chen et al. (2021b), Ma et al. (2021), Ruiz-Manriquez et al. (2021), Yao et al. (2021), Javaid et al. (2022)
Sepsis	MALAT 1	Wang W. et al. (2021)
Diabetic nephropathy	miR-18a-5p, miR-33, miR-122, miR-363-3p	Xu et al. (2017), Shu et al. (2020)
Obesity	miR-155, miR-539-5p	Gracia et al. (2016), Eseberri et al. (2017)
Asthma	miR-34a	Alharis et al. (2018)
Liver Fibrosis	miR-20a	Zhu et al. (2020)
Multiple Sclerosis	miR-124	Gandy et al. (2019)
Rheumatoid arthritis	Linc00052, MALAT 1, miR-126-5p	Mishra et al. (2019)
Cardiovascular diseases	miR-29/B-2-5, miR-29, miR-181b, miR-21, miR-663, miR-30c2, miR-155, miR-34a, miR-21, miR-20b, miR-27a, miR-9, miR-21, miR-638, miR-150-5p, miR-204, miR-663, miR-149, miR-133, lncRNA sONE, MALAT 1	Bladé et al. (2013), Mishra et al. (2019), Ren et al. (2020), Ramanujam et al. (2021), Elham et al. (2022)
Inflammatory Bowel Disease (IBD)	miR-124, miR-125b, miR-31, miR-126, miR-155, miR-214, miR-369-3p, miR-191a, miR-132, miR-145, miR-17, miR-146, miR-16-1, miR-663, miR-21	Zhang R. et al. (2021)

Fig. 7 – RNA non codificanti modulati da prodotti naturali in disturbi correlati allo stress ossidativo e infiammazione (GHAFOURI-FARD et al. 2020)












Natural product	Source	Action on disease or condition	Effect on ncRNA	ncRNA mediated effect	Reference
Baicalein 	7-D-glucuronic-5,6-dihydroxy-flavone acid is a flavonoid compound extracted from the root of <i>Scutellaria baicalensis</i>	Anticancer effect on melanoma cancer cells (CI 50: 50 µM, 24 h)	Inhibition of CCAT1 mRNA expression	Inhibition of CCAT1 expression reduce cell invasion and migration by inhibiting the MEK/ERK and Wnt/β-catenin pathway axis by reducing the expression of the Wnt-3a, β-catenin, MEK and ERK genes	Yu et al. (2018)
		Anti-cancer: Hepatocellular carcinoma	Increase regulation of NK1A.	Increased NK1A expression reduces αβ phosphorylation inhibitors (IκBα) and NF-κB activity involved in the development of hepatocellular carcinoma. It also inhibits migration, proliferation and induces apoptosis	Wang et al. (2017)
Tanshinone IIA 	Phenanthro [1, 2-b] faran-10, 11-dione, 6, 7, 8, 9-tetrahydro-1, 6, 6-trimethyl) is a lipophilic diterpenoid extracted from the root of <i>Salvia miltiorrhiza</i>	Anti-inflammatory	Downregulation of the expression of miR-155 in colon cancer cell lines, miR-147, miR-184, miR-29b and miR-34c	LPS induced miR-155 over expression is modulated by Tan IIA through PU.1 regulation. This reduces the risk of colon cancer	(Tu et al. 2012; Fang et al. 2021)
		Atherosclerosis induced by <i>Porphyromonas gingivales</i>	Downregulation of miR-146b and miR-155	The downregulation of miR-146b and miR-155 significantly reduced the level of inflammatory factors such as CRP, OX-LDL, IL-1β, IL-6, IL-12, TNF-α, CCL-2, CD40 and MMP-2	Xuan et al. (2017)
Geniposide 	(GEN, methyl (1S,4aS,7aS)-7-(hydroxymethyl)-1 [(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-1,4a,5,7a-tetrahydrocyclopenta [c]pyran-4-carboxylate) is derived from <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	Anti-inflammatory and cardiomyocytic	Upregulation of miR-145 expression	Inhibition of the pro-inflammatory factors IL-6, TNF-α and MCP-1, and suppression of the MEK/ERK pathway	Su et al. (2018)
Carvacrol/Thymol 	(5-isopropyl-2-methylphenol) and thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) are isolated from the essential oil of <i>Origanum vulgare</i> L. and <i>Thymus vulgaris</i>	Anti-inflammatory in allergic asthma	Upregulation of miR-155, miR146a and miR-21	Upregulation of miR-155, miR146a and miR-21 leads to TLR 2, and TLR4 inhibition	Khosravi and Alder (2016)
Triptolide 	<i>Tripterygium wilfordii</i> is the thunder god vine from which triptolide is produced. Triptolide is an organic heterocyclic compound	Diabetic nephropathy	Downregulation of miR-155-5p through BDNF upregulation and hence inflammatory injury and oxidative stress inhibition	miR-155-5p targets brain derived neurotrophic factor (BDNF) which further reversed inhibitory action of miR-155-5p on triptolide protection on podocyte injury in mice. Genes COX-2 and IL-6	Gao et al. (2022)
Oleacein 	2-(3,4-dihydroxyphenyl) ethyl (4Z)-4-formyl-3-(2-oxoethyl) hex-4-enoate from <i>Olea lancea</i>	Anti-oxidant and anti-cancer	Interacting with miRNAs miR-193a-3p, miR-193a-5p, miR-34a-5p, miR-16-5p, miR-214-3p	Represses melanoma cell proliferation via interaction with microRNAs	Carpi et al. (2020)
Curcumin 	Natural polyphenolic compound extracted from turmeric longa	Anti-inflammatory, antioxidant and anti-cancer	Downregulation of UCA1 lncRNA	Inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of cancer cells	Wang W. H. et al. (2018)
		Hepatocarcinoma	Inhibits the expression of lincROR	Blocks Wnt/beta catenin signalling pathway	Shao et al. (2020)
Resveratrol 	Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilbene) is a polyphenolic phytoalexin derived from many plants such as grapes; Peanuts, pine, vines	Anti-cancer	Induction of tumor suppressors miR-34a, miR-424 and miR-503	Channel p53	Otsuka et al. (2018)
		Inflammatory, anti-inflammatory pathways	miR-155 and miR-663		Latruffe et al. (2015)
		Acute kidney injury induced by sepsis	Downward regulation of Malat1 and miR-205	Inhibition of the lncRNA MALAT1/miR-205 axis by resveratrol	Wang B. et al. (2021)
		Antiinflammatory	Increases miR-Let7A		Song et al. (2016)
		Allergy asthma and associated inflammation in the lungs	miR-34 downregulation	Overexpression of transcription factor FOXP3	Alharris et al. (2018)
Allicin 	Also known as diallyl thiosulfinate Organic sulfur compound found in onion and other allium plants	Oxidation and autophagy in osteosarcoma	Upregulates MALAT1 expression	Regulation of MALAT1 miR-376a sponge expression via MALAT1-miR-376a-Wnt/B-Caterine signaling pathway	Xie et al. (2022)
		Antidiabetic	Modulation of miR-122, miR-30, lncRNA MRAK052686, lncRNA MRAK080926	AMPK and JNK port targeting	Chang (2017)
Berberine 	Berberine (5,6-dihydro-9,10-dimethoxybenzo [g]-1,3-benzodioxolo [5,6-a] quinolizinium) is extracted from the Chinese herb <i>Coptis chinensis</i> (Huanglian)				
Omega 3 fatty acids 	The main three are eicosapentaenoic acid, docosahenoic acid, alpha-linolenic acid Omega 3 fatty acids are obtained from fish, nuts, seeds, plant oils	Downregulation of phosphate and tensin homolog (PTEN) mRNA in hepatocytes and lead to onset of liver disorders	miR-21 upregulation	Inhibition of miR-21 target phosphatase and tensin homolog (PTEN)	Vinciguerra et al. (2009)

Fig.8 – Una sintesi dei prodotti naturali che modulano gli RNA non codificanti e il loro effetto mediato in una determinata condizione (NGUM et al. 2023)

2.2 Il gene CDKL5

Il gene Cyclin-Dependent Kinase-like 5 (CDKL5), chiamato anche Serine-Threonine kinase 9 (STK9) si trova a livello del braccio corto del cromosoma X (Xp22) e da studi è risultato che le mutazioni a livello di questo gene sono responsabili di una delle forme atipiche della RTT, in particolare la variante di Hanefeld, legata alle crisi epilettiche (FIUMARA 2007). Nell'ottobre del 2020 l'encefalopatia epilettica legata a CDKL5 è stata riconosciuta come CDKL5 Deficiency Disorder (CDD) ed inserita nella classificazione dell'OMS. La sua incidenza è stimata tra 1:40.000 e 1: 60.000.

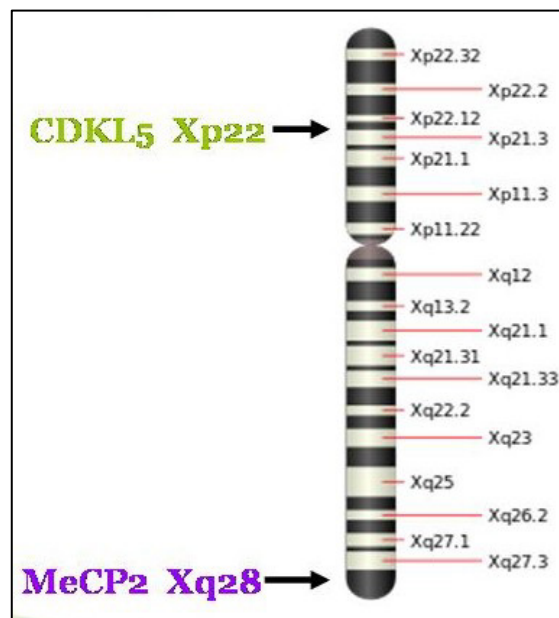


Fig. 9 – Localizzazione del gene CDKL5 a livello del braccio corto del cromosoma X

([Supporting CDKL5](#))

Il CDKL5 codifica per una proteina che appartiene alle MAP chinasi, importanti per la formazione delle sinapsi tra i neuroni; questa proteina fosforila non solo per sé stessa, ma anche per altre e questo meccanismo permette la comunicazione fra le

proteine all'interno della cellula e varia la loro funzionalità, favorendone l'attivazione o la disattivazione (RUSSO et al. 2012).

La proteina CDKL5 è presente in numero maggiore nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale, viene prodotta nel periodo post-natale e si ritrova sia nel citoplasma che nel nucleo. Nel citoplasma è coinvolta nella crescita dell'assone, nel rimodellamento actinico e nello sviluppo delle fibre minori che si ramificano a partire dal neurone e che trasportano il segnale nervoso verso il corpo cellulare dello stesso. Nel nucleo sembra avere diverse funzioni, come l'interazione con MECP2 e con la DNA metiltransferasi (KAMESHITA et al.2008), regolando possibilmente la metilazione del DNA e il legame di MECP2 al DNA. Inoltre, studi in vitro murini hanno dimostrato che MECP2 agisce su CKL5 reprimendolo.

Evidenze scientifiche indicano che MECP2, come già detto, è coinvolto nella regolazione dello stress ossidativo nella RTT e in modelli murini è stata evidenziata una relazione diretta tra deficit di MECP2, stress ossidativo e patologia, mentre in soggetti con mutazione di CDKL5 si osserva uno squilibrio redox in RTT. È stato dimostrato che lo stress ossidativo precede e accompagna i sintomi della malattia e può essere attenuato tramite l'espressione selettiva del gene MECP2 (DE FELICE C., LEONCINI S. et al 2015).

2.2.1 Relazione tra stress ossidativo, infiammazione e omega-3

In uno studio dell'equipe medica Leoncini, De Felice et al. del 2015 si sono valutati i modelli sistemici di citochine, marker dello stress ossidativo e lo stato infiammatorio sia nella RTT tipica associata a MECP2 sia in quella legata a CDKL5, in funzione di una supplementazione di 12 mesi con acidi grassi polinsaturi omega-3. Le visite cliniche e i prelievi di sangue nei gruppi di pazienti con RTT associata a MECP2 e CDKL5 sono stati effettuati prima e dopo la supplementazione di omega-3, durante lo studio di follow-up di routine all'ingresso in ospedale. Nessuno dei pazienti al momento del trial clinico assumeva farmaci antinfiammatori e non stava seguendo integrazioni con altri antiossidanti noti. I soggetti esaminati in questo studio seguivano una dieta mediterranea tipica e gli omega-3 somministrati erano in forma di olio di pesce prima dei pasti. Durante lo studio, la compliance alla supplementazione di omega-3 è risultata ottimale, senza effetti collaterali.

Dopo la supplementazione di omega-3, si è osservato un significativo miglioramento nei pazienti con MECP2-RTT, rispetto allo stato basale prima del trattamento. Anche nella popolazione con CDKL5-RTT vi è stata una riduzione significativa della gravità clinica. I risultati dimostrano che gli omega-3 in parte neutralizzano le variazioni delle citochine, l'alterato equilibrio redox e lo stato proinfiammatorio. In particolare, un numero consistente di citochine investigate sembra essere "ristabilito" dopo 12 mesi di integrazione ad alta dose (Fig. 10).

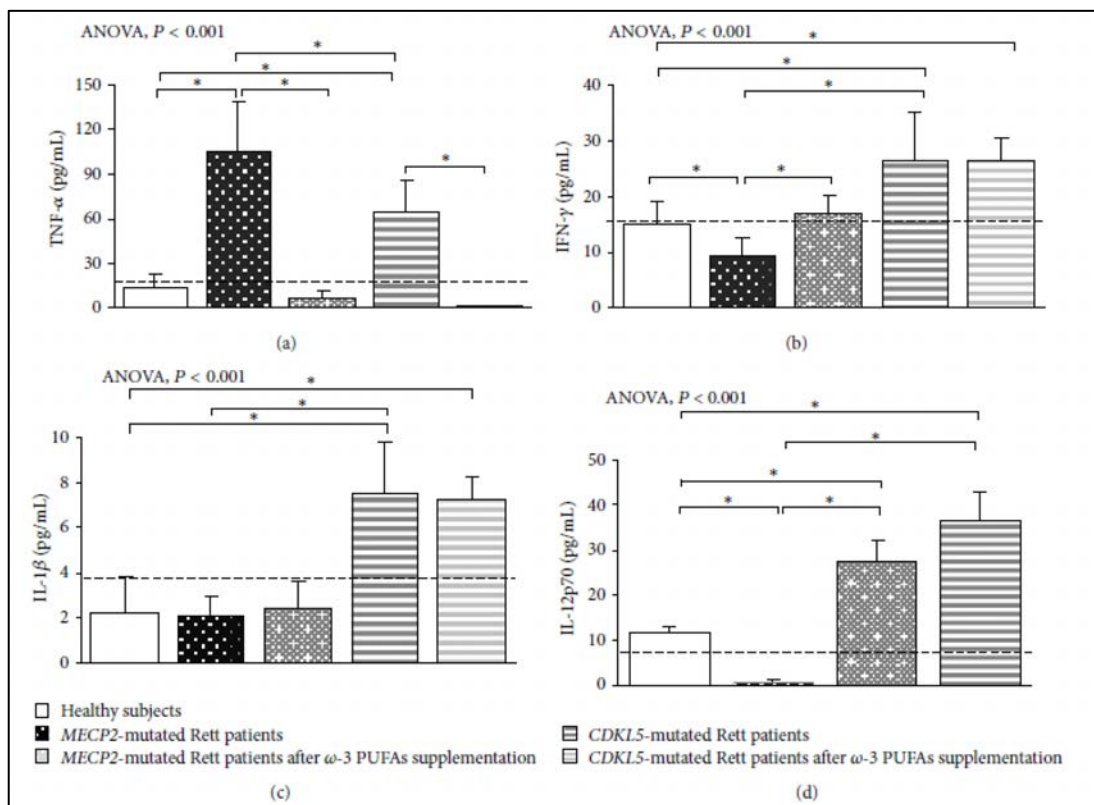


Fig.10 – Citochine correlate a Th1 in pazienti con RTT con mutazione in MECP2 e CDKL5, prima e dopo la supplementazione di omega-3. Gli asterischi indicano i test post hoc pairwise significativamente differenti. (DE FELICE, C., LEONICINI, S. et al. 2015)

Questi dati supportano ulteriormente e ampliano quanto riportato in studi precedenti sugli effetti immunomodulatori di acido docosaesaenoico (DHA) e acido eicosapentaenoico (EPA) nei sistemi biologici. Lo studio appena esaminato indica che la RTT è associata a una disfunzione immunitaria subclinica, probabilmente come conseguenza di un sistema di regolazione infiammatorio difettoso. Questa anomalia nella regolazione della risposta infiammatoria sembra essere un tratto distintivo ancora poco riconosciuto della RTT, strettamente correlato a uno squilibrio ossidativo che contribuisce probabilmente alla manifestazione della malattia.

2.3 Il gene FOXP1

Il FOXP1 è un gene localizzato a livello del braccio lungo del cromosoma 14, è mutato nella maggior parte dei pazienti affetti dalla variante congenita della RTT e a differenza del MECP2 e CKL5 non è localizzato a livello del cromosoma sessuale X, ma a livello di un autosoma (Fig.11), il che significa che una copia del gene alterato in ogni cellula è sufficiente a causare il disturbo (BROCKMANN et al. 2024). La malattia dovuta all'alterazione del cromosoma non è esclusiva del sesso femminile e quindi anche pazienti maschi possono essere affetti dalla variante congenita della RTT (LE GUEN et al. 2011).

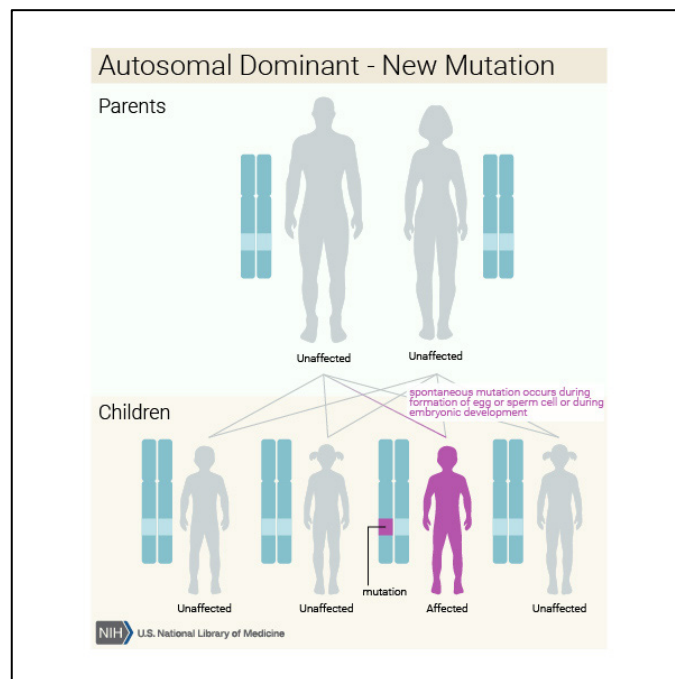


Fig.11 – Eredità autosomica dominante con una nuova mutazione (U.S. National Library of Medicine)

La scoperta e l'identificazione di un terzo gene responsabile della variante congenita della sindrome è italiana, grazie ad una collaborazione tra l'Unità di Neuropsichiatria

Infantile di Siena (HAYEK et al.), il gruppo del Dr. Broccoli del San Raffaele di Milano e l'Unità Operativa di Genetica Medica di Siena (RENIERI – Vivirett).

Il gene FOXP1 codifica per una proteina fondamentale nelle prime fasi dello sviluppo cerebrale e la sua espressione si verifica durante la vita embrionale, differenziandosi da MECP2 che raggiunge il massimo dopo la nascita. Questo spiega anche l'insorgenza precoce dei sintomi associati a mutazioni di FOXP1 rispetto alla forma classica della RTT. Le caratteristiche dei pazienti con variante congenita e mutazione in FOXP1 si manifestano già dai primi mesi di vita, con una riduzione della circonferenza cranica, pianto inconsolabile, scarsa reattività e difficoltà nel sollevamento della testa. A partire dall'anno, si sviluppano movimenti stereotipati tipici della RTT, assenza di acquisizione di linguaggio e di capacità motorie, crisi epilettiche, microcefalie, anomalie del respiro, bruxismo, scoliosi ed estremità fredde (MENCARELLI et al. 2010).

Al momento (BROCKMANN et al. 2024) sono stati identificati più di 150 individui con una variante di FOXP1 e i fenotipi associati a questa condizione sono i seguenti:

Feature	% of person w/feature	
Development	Development delay	100%
	Intellectual disability	100%
	Hypotonia	95%
	Absence of unassisted walking	85%
	Absence of expressive language	79%
	Absence of functional hand use	60%
	Loss of motor skills	20%
Additional neurologic features	Hyperkinetic/dyskinetic movement disorder & stereotypic movements	Up to 100%
	Epilepsy - Spasticity	60-80%
	Strabismus	85%
	Cortical visual impairment	40%
	Hypersalivation	65%

Feature	% of person w/feature	
Neurobehavioral neurological features	Deficient social interactions & poor eye contact	25-100%
	Abnormal sleep patterns	55-70%
	Bruxism	75%
	Unexplained crying	70%
	Paroxysmal laughter	79%
	Absence of functional hand use	50%
Gastrointestinal manifestations	Feeding difficulties	90%
	Gastroesophageal reflux	Up to 90%
Growth	Short stature	50%
	BMI >2 SD below the mean	35%
	Microcephaly (congenital or postnatal onset)	85%

Fig. 12 – Segni caratteristici della Sindrome FOXG1

(Based on Kortüm et al [2011], Cellini et al [2016], Mitter et al [2018], Brimble et al [2023], Wong et al [2023] BMI = body mass index; SD = standard deviations)

Sulla base di queste evidenze, l'integrazione di omega-3 potrebbe rappresentare un approccio aggiuntivo promettente, come quello suggerito per le proteine MECP2 e CDKL5. Gli studi disponibili indicano che gli omega-3 hanno effetti benefici nel modulare lo stress ossidativo, le risposte infiammatorie e nel supportare le funzioni cerebrali e motorie, elementi spesso compromessi nelle sindromi genetiche del neurosviluppo come quella da FOXG1.

Tuttavia, attualmente manca una prova clinica diretta e specifica sull'efficacia di omega-3 in questa condizione, quindi questa strategia dovrebbe essere considerata come parte di un approccio multidisciplinare e sperimentale, con l'obiettivo di valutare possibili benefici in modo personalizzato (BROCKMANN et al. 2024).

3. Lipidi, acidi grassi e Omega 3

I lipidi sono molecole organiche costituite da esteri di acidi grassi che si differenziano principalmente per la lunghezza della catena carboniosa e per il grado di insaturazione. La loro composizione chimica influisce sia sulla composizione dei lipidi presenti nei tessuti di deposito dell'organismo sia sulle strutture e sui compartimenti nei quali sono distribuiti. La maggior parte dei lipidi sono prodotti per sintesi endogena, ad eccezione degli acidi grassi essenziali (AGE) che l'organismo non è in grado di sintetizzare e che pertanto devono essere assunti tramite l'alimentazione. L'idrolisi dei lipidi complessi libera acidi grassi semplici, che si differenziano in base al numero di atomi di carbonio della catena acilica, alla presenza di doppi legami, alla loro configurazione e alla loro posizione. L'acido linoleico (C18:2, n-6) e l'acido linolenico (C18:3, n-3), definiti essenziali da George e Mildred Burr nel 1929, sono i precursori di tutti gli altri grassi polinsaturi sintetizzati dal corpo umano (CARAMIA G. 2008). I lipidi svolgono ruoli fondamentali nell'organismo: sono fonti di energia, favoriscono il trasporto e l'assorbimento di vitamine liposolubili, sono involucri strutturali delle membrane cellulari, sono i precursori di composti biologicamente attivi importanti nella regolazione di processi fisiologici e la loro alterazione può essere correlata alla comparsa di alcune patologie cronico-degenerative.

3.1 I Lipidi

I lipidi sono un gruppo di composti che comprende sostanze eterogenee presenti nei sistemi viventi, con la caratteristica comune di essere insolubili in acqua e solubili in solventi non polari come gli idrocarburi paraffinici (BROWN et al. 2020). Negli alimenti si trovano come trigliceridi e in parte come fosfolipidi. Negli alimenti di origine animale sono presenti gli steroli, in particolare il colesterolo, e i fitosteroli negli alimenti di origine vegetale. Insieme a carboidrati e proteine i lipidi costituiscono una delle maggiori fonti di energia per gli esseri umani. Facilitano l'assorbimento di importanti molecole, come le vitamine liposolubili e intervengono in numerose funzioni vitali. I lipidi sono componenti delle membrane cellulari, precursori di molecole bioattive (ecosanoidi e ormoni), regolatori di attività enzimatiche e modulatori dell'espressione genica.

Esistono diverse classificazioni, dovute appunto alla varietà dei composti che li costituiscono, ma dal punto di vista nutrizionale la più diffusa è quella in lipidi semplici e lipidi complessi (MARIANI COSTANTINI et al. 2021) (Fig.13).

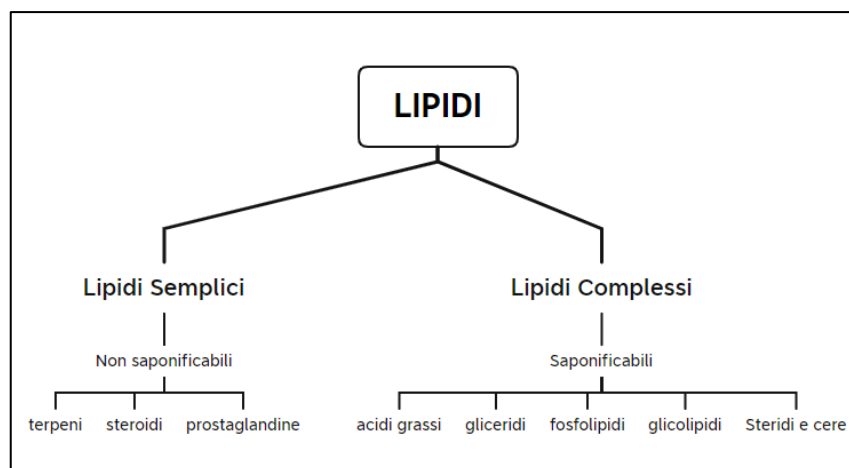


Fig.13 -Lipidi Classificazione

Dal punto di vista della funzione svolta nell'organismo possono essere classificati in lipidi di deposito o trigliceridi, circa il 98% e lipidi cellulari, circa il 2%, costituiti da fosfolipidi, glicolipidi e colesterolo, con funzione plastica, strutturale e regolatrice.

L'idrolisi di un trigliceride (triacilglicerolo) in soluzione basica acquosa, seguita da acidificazione, dà il glicerolo e tre acidi grassi (Fig.14):

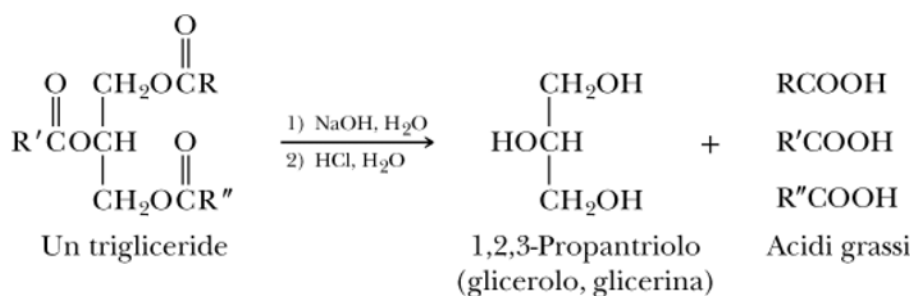


Fig.14 – Trigliceride: estere del glicerolo con tre acidi grassi (Introduzione alla Chimica Organica – Brown H.W., Poo T. 2020)

3.2 Acidi Grassi e AGE

Gli acidi grassi sono molecole caratterizzate da una catena alifatica lineare con un gruppo carbossilico (-COOH) ad una estremità.

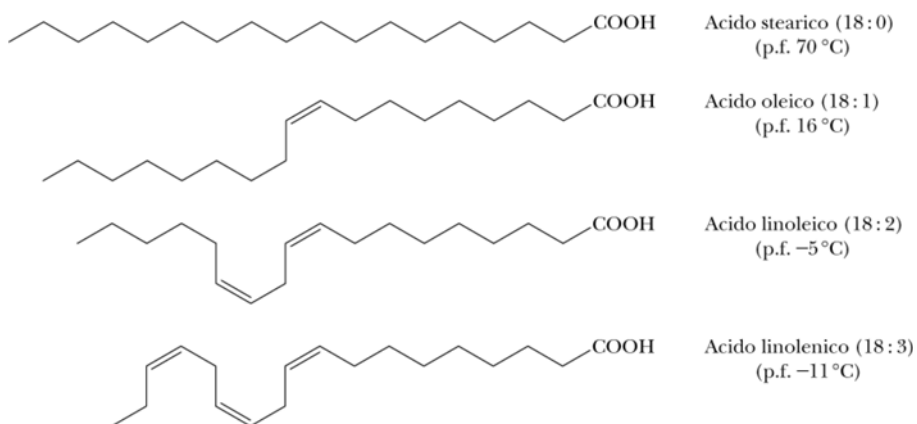


Fig.15 – Struttura di alcuni acidi grassi e loro nomenclatura (Introduzione alla Chimica Organica – Brown H.W., Poo T. 2020)

Si possono classificare in base al numero di atomi di carbonio che compongono la catena alifatica, alla presenza di eventuali doppi legami, all'isometria geometrica e alla loro posizione. Gli acidi grassi vengono definiti:

- saturi: la loro struttura chimica non prevede doppi legami e prevalgono nel mondo animale (soprattutto palmitico e stearico).
- insaturi: se sono presenti uno o più doppi legami e si trovano prevalentemente nel mondo animale e negli animali che vivono in climi molto freddi. Predomina l'isomero *cis*, mentre il *trans* è più raro.

Atomi di carbonio/ doppi legami*	Struttura	Nome comune	Punto di fusione (°C)
Acidi grassi saturi			
12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Acido laurico	44
14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Acido miristico	58
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Acido palmitico	63
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Acido stearico	70
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Acido arachidico	77
Acidi grassi insaturi			
16:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Acido palmitoleico	1
18:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Acido oleico	16
18:2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Acido linoleico	-5
18:3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	Acido linolenico	-11
20:4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Acido arachidonico	-49

* Il primo numero specifica il numero di atomi di carbonio dell'acido grasso; il secondo indica il numero di doppi legami carbonio-carbonio della catena idrocarburica.

Fig. 16 – Gli acidi grassi più comuni nei grassi animali, negli oli vegetali e nelle membrane biologiche

(Introduzione alla Chimica Organica – Brown H.W., Poo T. 2020)

Gli acidi grassi, tuttavia, possono essere classificati anche in due categorie:

- non essenziali: che sono quelli sintetizzati dal nostro corpo, utilizzando come substrato molecole diverse, ad esempio carboidrati o proteine;

- essenziali: che devono essere assunti tramite l'alimentazione perché il nostro organismo non possiede desaturasi che possano deidrogenare gli ultimi sei atomi di carbonio dalla parte del gruppo metilico terminale della catena acilica.

Gli AGE che hanno un doppio legame in posizione 6 o in posizione 3 a partire dal fondo della catena sono definiti n-6 oppure ω -6 e n-3 o ω -3 (Fig.15). L'acido linoleico (C18:2, n-6) e l'acido α -linolenico (C18:3, n-3) sono acidi grassi polinsaturi che a partire dagli anni Venti del Novecento sono considerati essenziali, in seguito a svariati esperimenti su modelli murini effettuati da George e Mildred Burr. Essi dimostrarono che acidi grassi presenti nella dieta erano fondamentali per prevenire una malattia da carenza che colpiva i topi nutriti con una dieta priva di grassi (Fig.17). I Burr identificarono gli acidi grassi come nutrienti essenziali, evidenziando in particolare il ruolo dell'acido linoleico, capace di prevenire la malattia. Successivamente dimostrarono che anche l'acido linolenico, ω -3, costituisce un altro acido grasso essenziale (SPECTOR et al. 2015).

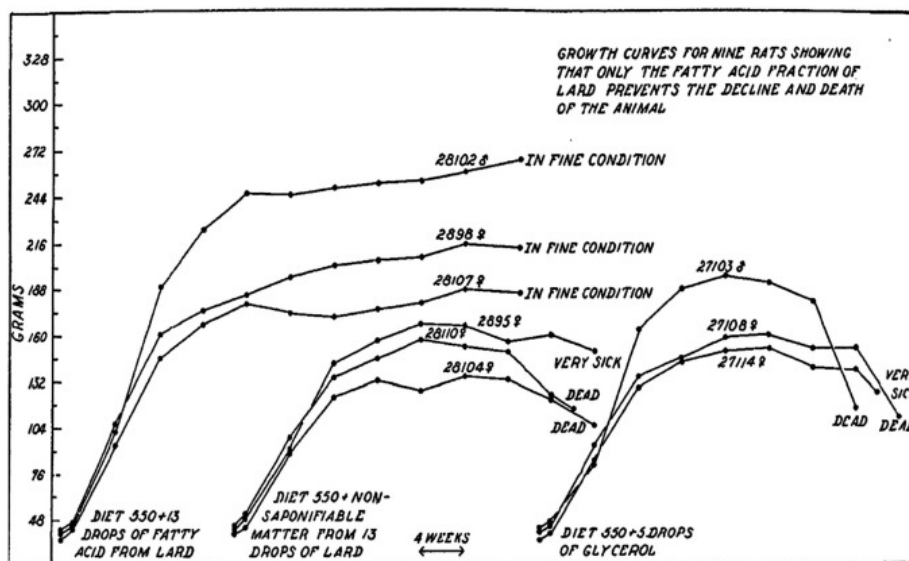


Fig.17 – Dati provenienti dall'articolo di Burr, 1929, che dimostrano l'importanza degli acidi grassi essenziali

(SPECTOR et al. 2015)

Come si evince dai primi studi (Fig.17), la frazione saponificabile dello strutto stimolò la crescita dei topi quando aggiunta a una dieta priva di grassi (serie di dati a sinistra), mentre i lipidi non saponificabili (in centro) e il glicerolo (serie a destra) non ebbero effetti. Nel 1930 successivi studi di Burr dimostrarono che l'acido linoleico è un AGE (Fig.18). I lipidi contenenti acido linoleico, in particolare l'olio di semi di lino, l'olio di mais e l'olio di papavero, stimolarono la crescita e prevennero la carenza di AGE nei topi nutriti con la dieta di base priva di grassi. La lecitina d'uovo, il grasso del burro e l'olio di oliva, che contengono quantità inferiori di linoleato, furono in qualche modo efficaci, mentre l'olio di cocco, molto saturo e il metilstearato si rivelarono inefficaci.

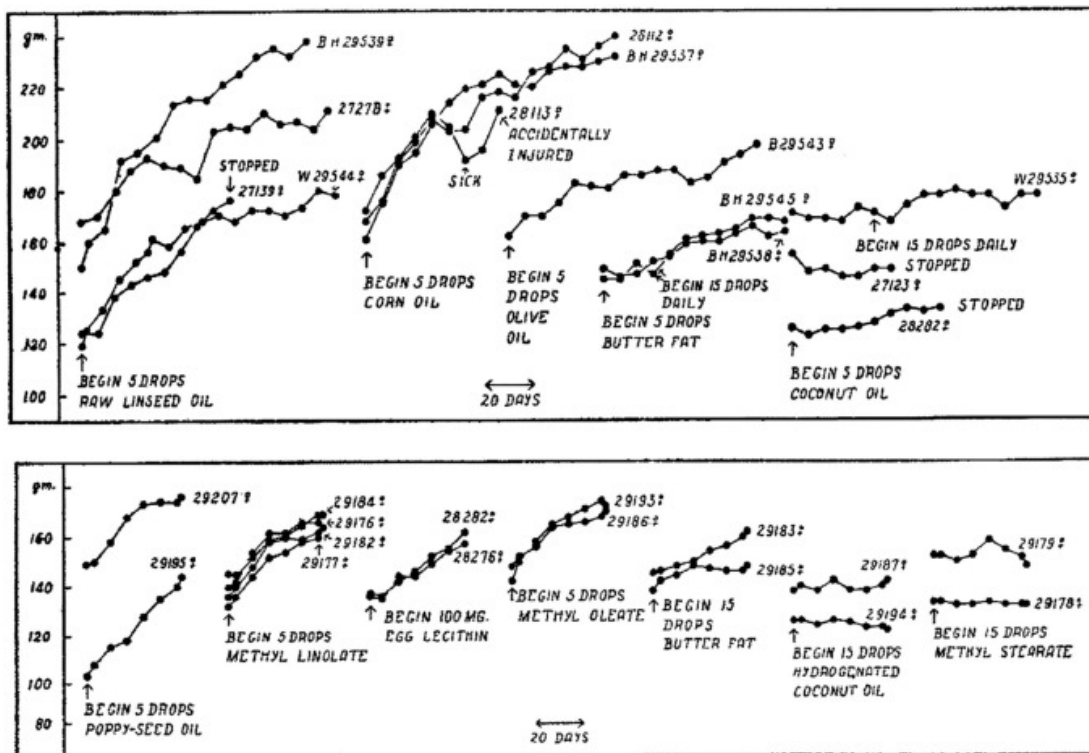


Fig.18 - Dati provenienti dall'articolo di Burr, 1930, che dimostrano come l'acido linoleico sia un acido grasso essenziale

(SPECTOR et al. 2015)

Successivi studi sempre di Burr dimostrarono nel 1932 che l'acido linolenico era un AGE (Fig.19). Infatti, il metil linoleato, nei vari esperimenti, stimolò la crescita dei topi nutriti con una dieta priva di grassi (lato destro), mentre il metil oleato non ebbe nessun effetto (lato sinistro).

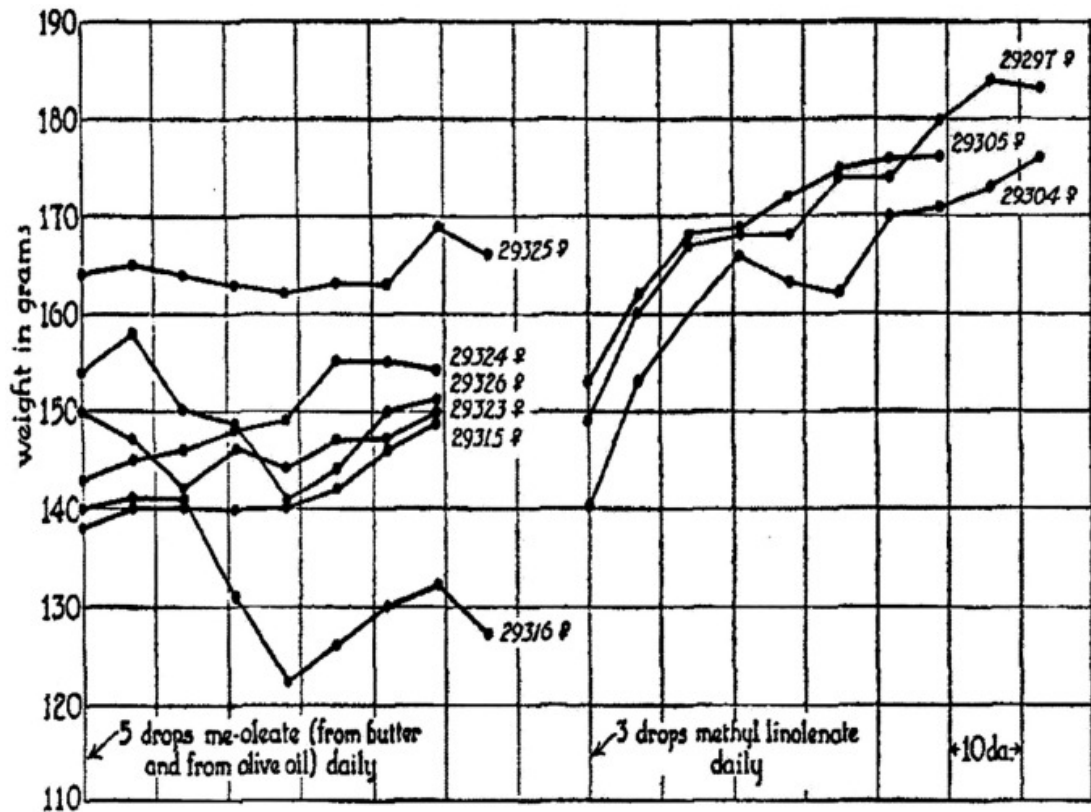


Fig.19 – Dati provenienti dall'articolo di Burr, 1932, che dimostrano come l'acido linolenico sia un acido grasso essenziale

(SPECTOR et al. 2015)

Sulla base di questi risultati, Burr concluse che l'acido α -linolenico fosse anch'esso un acido grasso essenziale. Tuttavia, altri ricercatori scoprirono che il metil linolenato era efficace solo un sesto rispetto al metil linoleato nel favorire l'aumento di peso. Inoltre, l'etil linolenato non riusciva a curare le lesioni cutanee e non facilitava la riproduzione nei topi affetti da carenza di AGE. Un'altra criticità emersa riguardava la competizione tra l'acido α -linolenico e l'acido linoleico, poiché quest'ultimo inibiva in modo

competitivo l'efficacia dell' α -linolenico nel prevenire i sintomi della deficienza di AGE. Questi risultati sollevarono dubbi circa l'effettiva essenzialità degli ω -3 e furono necessari quasi cinquant'anni e il lavoro di numerosi ricercatori per superare queste incertezze (SPECTOR et al. 2015).

3.2.1 Acido Linoleico e acido α -linolenico

A seguito alle scoperte di G. Burr e M. Burr, si comprese che l'acido linoleico (AL), capostipite della serie ω -6, e l'acido α -linolenico, capostipite della serie ω -3, fossero nutrienti indispensabili per la salute umana. In condizioni di omeostasi, l'organismo è in grado di sintetizzare derivati essenziali a lunga catena (LCPUFA) a partire dall'acido linoleico, quali l'acido gammalinolenico (GLA), l'acido diomogammalinolenico (DGLA) e l'acido arachidonico (AA). Per quanto riguarda invece la sintesi degli ω -3 a partire dall'acido α -linolenico (AaL), attraverso processi di allungamento e desaturazione si ottengono l'acido eicosapentaenoico e l'acido decosaesaenoico (Fig. 20).

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) che appartengono alla famiglia dell'acido linoleico si trovano principalmente negli olii vegetali e nei carboidrati complessi, mentre quelli che derivano dall'acido α -linolenico provengono da fonti marine, soprattutto pesce grasso (sgombro, salmone, tonno) o pesce azzurro (acciughe, aringhe). L'enzima Δ 6-desaturasi metabolizza l'AA in acido arachidonico, che è il precursore di eicosanoidi implicati nell'ipertensione, nell'aggregazione piastrinica, nella formazione di trombi e nella risposta infiammatoria. Nello stesso modo metabolizza l'AaL in EPA E DHA,

anch'essi substrati per la sintesi di eicosanoidi, ma con effetti metabolici opposti, quindi sono molecole ipotensive, antiaggreganti, antitrombotici e antinfiammatori (BOSCHIERO et al. 2016).

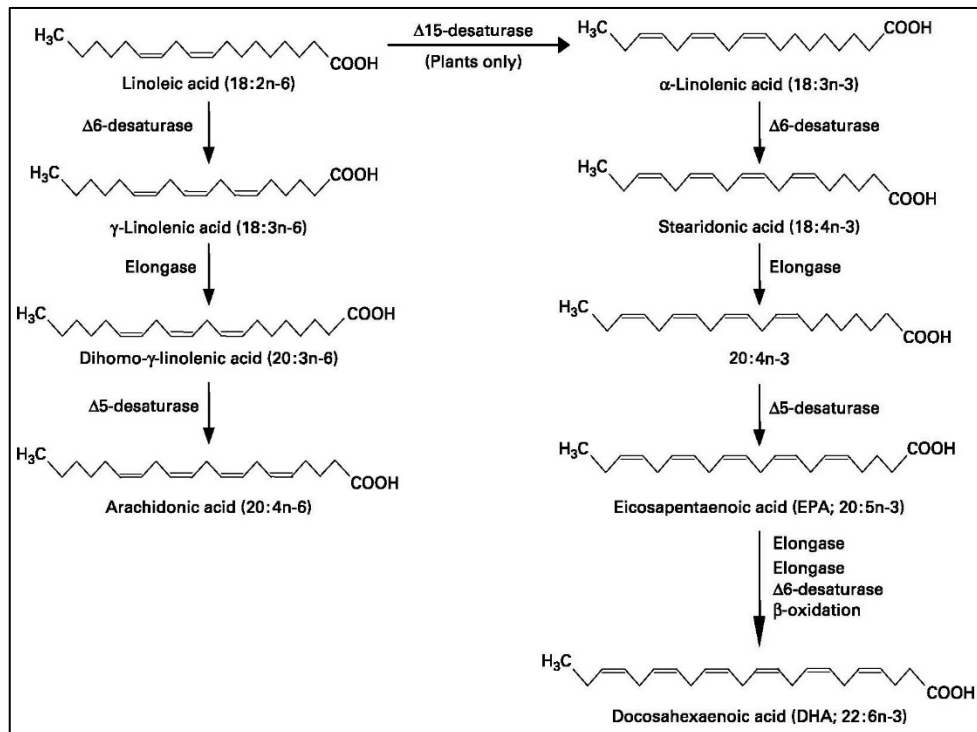


Fig.20 - Via metabolica degli acidi grassi essenziali n-6 ed n-3 ed enzimi coinvolti (Yaqoob & Calder, 2007)

La capacità degli eicosanoidi di modulare appunto diversi distretti corporei li rende di estrema importanza a livello biologico. Sono composti costituiti da uno scheletro di 20 atomi di carbonio, sottoposto a reazione di ossidazione da due enzimi, la ciclossigenasi (COX) e la lipossigenasi (LOX). I composti che si ottengono sono prostaglandine, prostaciline, trombossani, leucotrieni, resolvine e neuroprotectine. Schematizzando si può affermare che i composti ottenuti dalla COX regolano soprattutto la pressione sanguigna e l'aggregazione piastrinica, mentre quelli ottenuti dalla LOX sono potenti agenti chemotattici e mediatori proinfiammatori

3.3 Funzioni degli AGE

Gli acidi grassi essenziali si caratterizzano per tre funzioni importanti, strettamente correlate tra di loro: la funzione strutturale, la funzione metabolica e la funzione di trasporto.

Funzione strutturale:

Come già discusso, gli AGE e i loro derivati sono componenti fondamentali dei lipidi strutturali che costituiscono le membrane cellulari dell'intero organismo, in particolare di neuroni, dei nervi, della mielina, della retina, dei vasi sanguigni, del cuore e del sangue, influenzando la fluidità e la funzione delle membrane. Quest'ultime regolano gli scambi metabolici, l'idratazione dei tessuti e la comunicazione cellulare, modificando a loro volta il legame con gli enzimi, con i recettori, il trasporto di molecole e l'immunità acquisita. Decisamente interessante è il ruolo degli AGE in gravidanza; in questa fase il fabbisogno di acidi grassi essenziali aumenta per supportare la crescita della placenta, del feto e dell'espansione dei volumi sanguigni. Il cervello fetale, infatti, utilizza principalmente acidi grassi a lunga catena (LCPUFA), ad esempio il DHA. Questo rappresenta circa il 20% della materia solida cerebrale ed è essenziale per la stabilità delle membrane, per le funzioni visive e l'attività delle proteine di membrana, soprattutto dove i fosfolipidi ricchi di DHA predominano. La diminuzione della presenza di DHA è legata all'età ma anche a carenze dietetiche e a fenomeni di ossidazione e una sua scarsità può compromettere la risposta visiva.

L'acido arachidonico svolge ruoli strutturali nelle membrane, inoltre è un secondo messaggero e partecipa alla sintesi di prostaglandine e leucotrieni e una sua carenza può avere effetti avversi nella regolazione della vasodilatazione e vasocostrizione,

dell'aggregazione piastrinica, della broncodilatazione e broncocostrizione e dell'azione protettiva della mucosa gastrointestinale. Oltre a conferire fluidità e flessibilità alle membrane plasmatiche, modulano anche i recettori per le APTasi e la conduzione nervosa (CARAMIA et al. 2002).

Si comprende quindi che una loro carenza, sia durante lo sviluppo del feto, sia in età dello sviluppo, come d'altronde anche in età adulta, possa portare ad un danneggiamento del sistema vascolare, del cervello e del sistema nervoso, con possibili conseguenze anche a lungo termine (CARLSON 1999).

Funzione metabolica:

Gli AGE e alcuni loro derivati (EPA, DHA, DGLA, AA) sono precursori di ecosanoidi (prostaglandine, prostaciline, trombossani e leucotrieni) che agiscono come sostanze simil-ormonali e regolano numerose funzioni cellulari, su organi ed apparati. Gli ω -3 possono avere effetti benefici sulla salute cardiovascolare, riducono i livelli di trigliceridi, modificano le caratteristiche delle LDL, diminuiscono l'accumulo di lipidi nelle pareti vasali, rallentando così il processo aterogenetico. Ulteriori studi hanno evidenziato la loro importanza nel decorso delle infezioni, su come possono modulare l'aggregazione piastrinica, l'attività cardiovascolare, la risposta immunitaria, l'esito di trapianti e alcune forme neoplastiche (CARAMIA et al. 2005)(Fig.21).

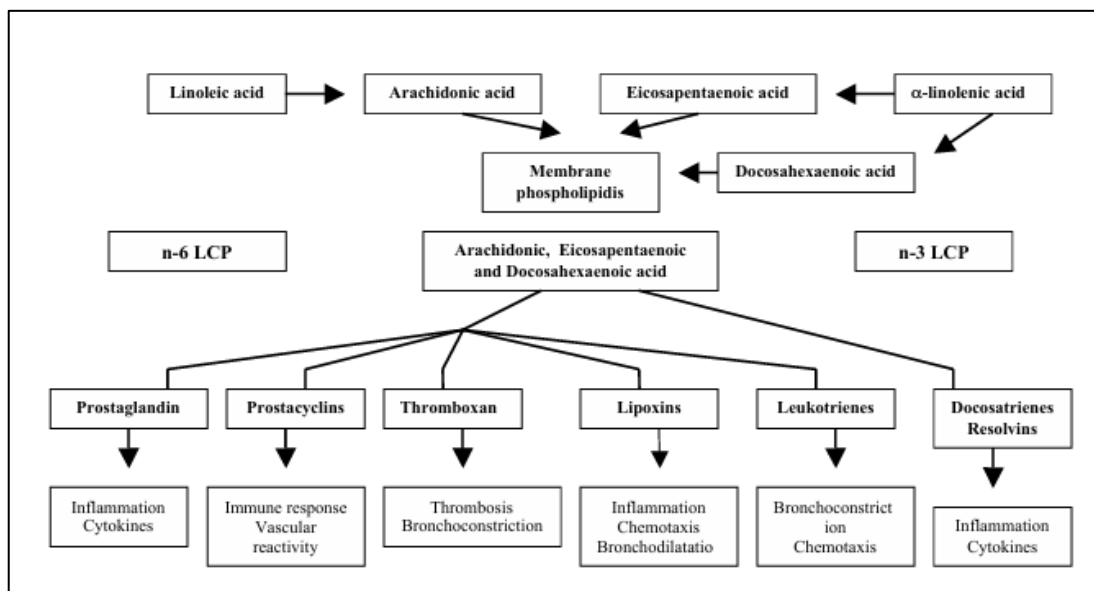


Fig. 21 – Rappresentazione schematica del ruolo degli ω -3 e ω -6 LCP nella determinazione della composizione delle membrane e nella produzione di eicosanoidi (L'ACIDO DOCOSAESAENOICO (DHA) ASPETTI FISIOPATOLOGICI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE – CAMARMIA et al. 2005)

Funzione di trasporto:

Gli acidi grassi polinsaturi, in particolare quelli contenuti negli oli di pesce ricchi di EPA e DHA, svolgono un ruolo importante nel trasporto e nell'eliminazione del colesterolo, formando esteri che favoriscono la sua escrezione fecale. Essi riducono i livelli di colesterolo totale, LDL, VDL e la sintesi di apolipoproteine, aumentando il catabolismo delle lipoproteine. Inoltre, contrastano la produzione epatica di trigliceridi, VLDL e apoproteina B, contribuendo a prevenire l'aumento del colesterolo plasmatico. L'assunzione di AGE e la conseguente riduzione di trigliceridi, VLDL e LDL incide notevolmente sul mantenimento di valori ottimali di quest'ultimi, riconosciuti come fattori di rischio cardiovascolare (CARAMIA et al. 2009).

3.4 Fonti alimentari di ω -6 e ω -3 e loro fabbisogno nell'alimentazione quotidiana

Gli alimenti più ricchi di PUFA ω -6 (in particolare acido linoleico) sono gli olii vegetali, con una quantità che varia tra i 50gr e 68gr per etto. La frutta secca ne contiene tra i 5gr e 34 gr, mentre carne e formaggi hanno un contenuto variabile, influenzato anche dal tipo di alimentazione del bestiame e dai diversi processi produttivi. Contenuti piuttosto elevati di acido arachidonico si trovano nello strutto, nel pollo, nel tuorlo d'uovo e nel prosciutto cotto. Latte e i suoi derivati invece ne contengono una minima quantità.

I PUFA ω -3 si trovano in buone quantità nei semi di lino, nelle noci e nell'olio di soia, con contenuti di acido α -linolenico che va dai 6gr ai 17gr per etto. Gli alimenti di origine animale contengono basse quantità di acido α -linolenico, a parte il lardo, con circa 3gr/100. La carne e il pesce si posizionano sui 0,2gr/100. Anche in questo frangente la lavorazione e i processi produttivi influenzano il contenuto di acido α -linolenico degli alimenti.

Il DHA e l'EPA sono contenuti in discrete quantità nel pesce, soprattutto per quello che vive nei mari freddi. Salmone fresco, sgombro e tonno fresco hanno le quantità più alte, mentre il merluzzo le quantità minime. Naturalmente gli olii di pesce sono i più ricchi di EPA e di DHA.

Sul mercato recentemente si trovano ulteriori alimenti arricchiti con ω -3 come il latte e le uova, ma il contenuto è variabile e dipende dal singolo produttore, poiché la legislazione non definisce la quantità di acidi grassi che possono essere aggiunti, ma

solo il tipo di prodotto che può essere addizionato con quest'ultimi (MARIANI COSTANTINI et al. 2021)(Fig.22).

Alimento	n-6 oppure ω -6		n-3 oppure ω -3		
	C18:2 Linoleico	C20:4 Arachidonico	C18:3 Linolenico	C20:5 EPA	C22:6 DHA
g per 100g di alimento					
Cereali					
Farina di frumento	0,36	tracce	0,02	0	0
Farina di mais	1,39	0	0,02	0	0
Orzo perlato	0,7	0	0,07	0	0
Riso	0,17	0	0,01	0	0
Legumi					
Ceci	3,33	0	0,13	0	0
Fagioli	0,46	0	0,5	0	0
Lenticchie	0,36	0	0,1	0	0
Frutta secca					
Arachidi tostate	13,74	0	4,45	0	0
Mandorle	11,54	0	0,3	0	0
Noci	34,02	0	6,64	0	0
Pesci					
Acciuga o alice	0,01	tracce	0,01	0,27	0,52
Cefalo mugGINE	0,39	0,39	0	0,76	0,52
Merluzzo o nasello	0	0,01	0	0,03	0,08
Salmone fresco	0,15	0,05	0,09	0,89	1,19
Sarda	0,06	0,04	0	0,51	1,16
Sgombro	0,16	0,16	0,15	0,73	1,26
Sogliola	tracce	0,18	0,07	0,22	0,32
Tonno fresco	0,15	tracce	0,09	0,8	2,15
Trota	0,37	0,05	0,1	0,15	0,5
Oli e Grassi					
Burro	1,57	0	1,18	0	0
Margarina vegetale	16,62	0	1,02	0	0
Olio di oliva	7,85	0	0,7	0	0
Olio di arachide	27,87	0	0	0	0
Olio di mais	49,83	0	0,6	0	0
Olio di girasole	49,89	0	0,33	0	0
Olio di soia	51,36	0	7,6	0	0
Vari					
Cioccolato fondente	1,03	0,32	0,06	0	0
Cioccolato al latte	1,11	0	0,1	0	0
Latte intero	0,07	0	0,05	0	0
Latte parz. scremato (con ω 3) *	0,04	0	0,02	0,06	0
Uovo di gallina	1,06	0,16	0,04	0	0
Uovo di gallina (con ω 3) §	1,19		0,1	0,03	0,28

* Parmalat: latte parzialmente scremato IHT - plus ω -3

§ Maia: uovo sereno arricchito con ω -3

Fig.22 – PUFA n-6 e n-3 in diversi alimenti

(Alimentazione e Nutrizione Umana, MARIANI COSTANTINI et al. 2021)

Tra tutti i pesci, interessante notare le quantità di DHA e di EPA a seconda delle varie specie: la carne di merluzzo, halibut e tonnetto striato (skipjack tuna) hanno le più alte quantità di DHA, (circa il 30% del totale degli acidi grassi), mentre la carne di eglefino (Haddock) della famiglia dei merluzzi e la platessa (flounder), contengono le quantità

più elevate di EPA (15-19% del totale degli acidi grassi). Anche i crostacei, i bivalvi e cefalopodi contengono PUFA ω -3 (SHAHIDI et al. 2018) (Fig.23).

Marine sources	EPA (%)	DHA (%)	DPA (%)	Reference
Fish				
Menhaden oil	18.3	9.6	1.8	Ackman 2005
Herring oil	7.5	6.8	0.75	
Cod liver oil	12.2	12.7	1.7	Copeman & Parrish 2004
Cod flesh oil	19.1	32.6	2	
Capelin oil	9.3	4.1	0.9	
Skipjack tuna oil	11.1	29.1	0	Tanabe et al. 1999
Butterfish oil	5.1	10.8	2.4	Budge et al. 2002
Yellowtail flounder oil	15	18.7	3.3	
Winter flounder oil	14.4	20.1	3.8	
Haddock oil	14.8	24.8	1.9	
Halibut oil	9.6	30.6	2.6	
Mackerel oil	8	19.3	1.6	
Salmon oil	6.2	9.1	1.8	
Marine mammals				
Bearded seal oil	9.27	13.38	4.76	Shahidi 1998
Grey seal oil	5.23	7.12	4.94	
Harbor seal oil	9.31	7.76	4.22	
Harp seal oil	6.41	7.58	4.66	
Hooded seal oil	4.29	7.47	3.48	
Ringed seal oil	10.57	26.19	14.55	
Crustaceans				
Shrimp	15.26	11.37	0.74	Budge et al. 2002
Red crab	12.13	11.93	2.25	
Rock crab	20.74	10.35	2.06	
Lobster	17.04	7.69	1.29	
Bivalves				
Surf clam	22.9	14.3	Trace	Copeman & Parrish 2004
Greenland cockle	22.6	16.5	0.1	
Blue mussel	19.6	13.2	0	
Icelandic scallop	26.9	25.9	0	
Cephalopods				
Common octopus	16.1	20.6	1.8	Arts et al. 2001
European squid	14.3	31.6	0.4	
Squid	13.9	16.9	1.3	

Fig.23 – Fonti marine e loro contenuto di PUFA ω -3 (SHAHIDI et al. 2018).

Tra una vasta quantità di specie di pesci analizzati e testati, dopo avere subito differenti processi produttivi è interessante notare come: il salmone dell'atlantico di allevamento, al forno o grigliato, le acciughe europee, inscatola con olio di oliva o sgocciolate e le aringhe dell'atlantico, al forno o grigliate, contengono una quantità elevata di EPA e DHA, rispetto ad altri pesci (SHAHIDI et al. 2018) (Fig.24).

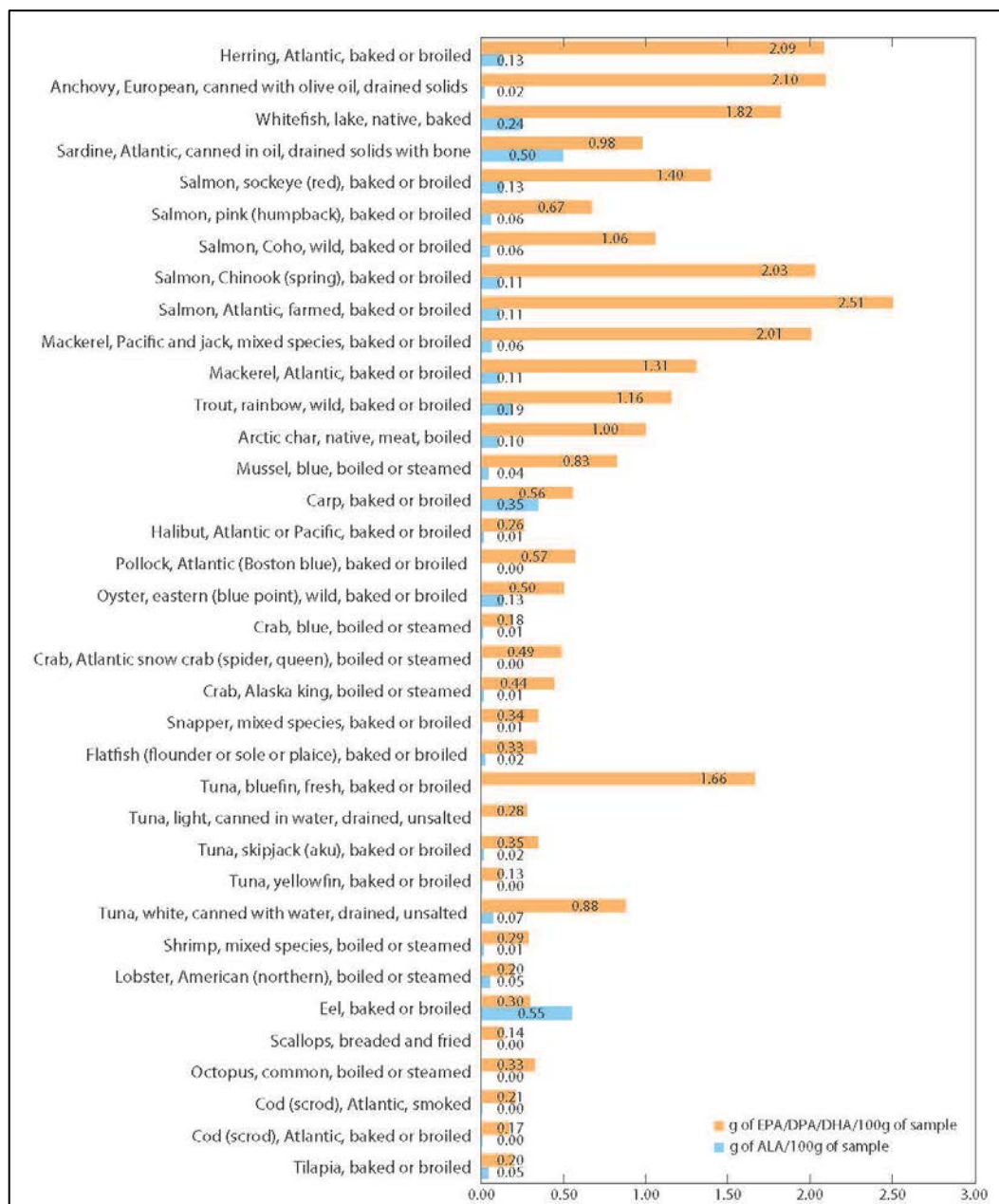


Fig.24- Contenuto di acido α -linolenico (ALA), acido docosaesaenoico (DHA) e acido eicosapentaenoico (EPA) di pesci e frutti di mare (SHAHIDI et al. 2018).

Un corretto rapporto tra ω -6 e ω -3 nella nostra alimentazione permette al nostro organismo di beneficiare appieno delle proprietà nutrizionali, funzionali e metaboliche dei PUFA. Al contrario, un apporto sbilanciato, con una prevalenza di ω -6 può favorire la produzione di radicali liberi, determinando danni ossidativi e incrementando il rischio di malattie cardiovascolari (BOSCHIERO et al. 2016). Già negli anni Settanta del Novecento si iniziò a studiare il rapporto ideale tra i PUFA, dopo che alcuni ricercatori scoprirono che le popolazioni esquimesi, la cui dieta è ricca principalmente di pesce e olio di pesce, raramente soffrivano di problemi coronarici e cardiovascolari. Lo stesso per alcune popolazioni giapponesi che hanno in gran parte un'alimentazione basata sul pesce. In questo frangente il diabete, la sclerosi multipla, le malattie infiammatorie croniche e autoimmuni erano meno frequenti (CARAMIA et al. 2008).

Per quanto riguarda il fabbisogno di AGE, l'alimentazione occidentale tende ad assumere un'elevata quantità di omega 6 rispetto agli omega 3, con un rapporto di quasi 15:1. Come si è già discusso, questo scompenso porta allo sviluppo di una serie di malattie croniche e fattori di rischio oncologici. Un aumento invece di omega 3 nella dieta promuove effetti protettivi e antiinfiammatori. Un rapporto di 4:1 viene associato ad una diminuzione del 70% della mortalità per le malattie cardiovascolari; un rapporto di 2,5:1 riduce la proliferazione di cellule cancerogene e, diminuendo il rapporto a 2:1, si è arrivati ad avere un miglioramento dell'infiammazione nell'artrite reumatoide. L'asma risulta essere diminuita con una supplementazione di 5:1 (SIMOPOULOS et al. 2006).

Secondo le ultime linee guida dei LARN, l'intervallo di riferimento (RI) consigliato per i PUFA ω -6 è di 4-8% dell'energia totale introdotta con la dieta, mentre per i PUFA ω -3 il RI è tra lo 0,5-2% dell'energia totale, con almeno 250 mg/die introdotti come

EPA e DHA. Questi intervalli sono validi per bambini, adulti e anziani (LARN 2025 [Tabelle-riassuntive online.pdf](#)) (Fig. 25). Anche i LARN sottolineano l'importanza di un rapporto ottimale tra ω -6 e ω -3. Nella precedente edizione era consigliato un fabbisogno di 5:1, mentre nell'attuale edizione non è specificato un rapporto preciso; tuttavia, si raccomanda di limitare l'apporto di ω -6 e prediligere un'elevata presenza di ω -3 nella dieta.

Fig. 25 – Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana. Larn per i lipidi

		SDT (Obiettivo nutrizionale per la prevenzione)	AI (Livello adeguato di assunzione)	RI (Intervallo di riferimento per l'assunzione di nutrienti)
Lattanti (6-12 mesi)	Lipidi totali	<10% En	40% En	
	SFA			
	PUFA			5-10% En
	PUFA n-6			4-8% En
	PUFA n-3		EPA -DHA 250 mg + DHA 100 mg	0,5-2% En
	Acidi grassi trans	il meno possibile		
Bambini, adolescenti (1-18 anni)	Lipi totali			1-3 anni:35-40% En
	SFA	<10% En		>4 anni: 20-35% En*
	PUFA			
	PUFA n-6			5-10% En
	PUFA n-3		EPA -DHA 250 mg + DHA 100 mg	4-8% En 0,5-2% En
	Acidi grassi trans			
Adulti e anziani (≥18 anni)	Lipidi totali			20-25% En*
	SFA			
	PUFA			5-10% En
	PUFA n-6			4-8% En
	PUFA n-3		EPA -DHA 250 mg	0,5-2% En
	Acidi grassi trans	il meno possibile		
Gravidanza e allattamento	Lipidi totali			20-25% En*
	SFA			
	PUFA			5-10% En
	PUFA n-6			4-8% En
	PUFA n-3		EPA -DHA 250 mg + DHA 100-200 mg	0,5-2% En
	Acidi grassi trans	il meno possibile		
	Colesterolo	<300 mg		

(LARN 2025 [Tabelle-riassuntive online.pdf](#)) I LARN indicati fanno riferimento agli apporti medi per un ragionevole intervallo di tempo. % En: percentuale dell'energia totale della dieta. SFA: acidi grassi saturi. * i valori più elevati dell'intervallo sono coerenti con diete in cui l'apporto di carboidrati sia vicino al limite inferiore del corrispondente RI. Negli altri casi si raccomanda di mantenere valori \leq 30% En.

Anche a livello internazionale, le organizzazioni sanitarie e le agenzie governative raccomandano un apporto di circa 100-200 mg/die nella maggior parte dei paesi occidentali. In alcuni casi si raggiungono livelli consigliati più alti per cercare di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari (SISCOVICK et al. 2017)(Fig.26).

Source and reference	Date	Recommendation			
		Total n-3	ALA	EPA + DHA	n-6:n-3
		<i>% of energy</i>	<i>g</i>	<i>mg</i>	
NATO workshop (44, 45)	1989	—	3	800	4:1
UK Committee on Medical Aspects of Food Policy (46)	1994	0.2	—	100–200	—
ISSFAL workshop (47)	1999	1	2.2	650	—
ANC (France) (48)	2001	0.8–1	1.8	450 (DHA, 110–120)	5:1
Eurodiet (49)	2000	—	2	200	—
Health Council of the Netherlands (50)	2001	1	—	200	7.5:1
American Heart Association (51)	2002	—	—	≈1 g/d (2 ^o prev CHD)	—
US National Academies of Science, Institute of Medicine (42)	2002	—	1.4	≈140	—
European Society of Cardiology (52)	2003	—	—	≈1 g/d (2 ^o prev CHD)	—
WHO FAO (53)	2003	1–2	—	400–1000 (1–2 fish meals/wk)	—
ISSFAL (54)	2004	—	1.6	≥500	—
UK Scientific Advisory Committee on Nutrition (55)	2004	—	—	Minimum 2 portions fish/wk (1 oily); assumes 450 mg	—

¹ ALA, *α*-linolenic acid; ANC, Apports Nutritionnels Conseilles; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; FAO, Food and Agriculture Organization; ISSFAL, International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids; NATO, North Atlantic Treaty Organization; WHO, World Health Organization.

Fig.26 – Valori giornalieri raccomandati per PUFA n-3 (GEBAUER et al. 2006)

Secondo il rapporto delle “Dietary Guidelines for Americans 2020-2025” si afferma che consumare due porzioni circa di pesce alla settimana (circa 227 g – 8 once in totale) può ridurre il rischio di mortalità per malattie coronariche e che il consumo di EPA e DHA può ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare in persone che hanno già avuto un evento cardiaco (www.dietaryguidelines.gov).

3.5 Utilizzo degli omega 3 in alcune patologie

In letteratura sono numerosi gli studi che hanno evidenziato gli effetti protettivi e preventivi degli ω -3 in alcune patologie. Infatti, si considera importante e necessaria un'alimentazione mirata e consapevole soprattutto nei soggetti sani, nei quali l'impiego di ω -3 può essere considerato come prevenzione primaria nel mantenimento della salute. In particolare studi sottolineano: la prevenzione delle trombosi, riducendo il trombossano A₂, un vasocostrittore e aggregatore piastrinico; l'azione antinfiammatoria, diminuendo le prostaglandine E₂ e leucotrieni B₄, mediatori proinfiammatori; la vasodilatazione, aumentando le prostaciline, che favoriscono la vasodilatazione; l'effetto antiflogistico, riducendo l'infiammazione acuta e cronica; la modulazione genica, riducendo l'espressione del TNF-alfa, IL1-beta e IFN-gamma, in modo da contribuire ad un'azione antinfiammatoria a livello genetico; la regolazione cellulare, stabilizzando la proliferazione cellulare, promuovendo l'apoptosi e la modulazione di processi di angiogenesi; le proprietà antiossidanti, riducendo le specie reattive dell'ossigeno (ROS) (TESTINO et al. 2010). Importante, inoltre, l'effetto positivo degli ω -3 nella prevenzione dell'invecchiamento della pelle, della psoriasi e acne (LOMAZZI G. 2014). Ulteriori studi mostrano l'importanza degli ω -3 anche nella cosiddetta prevenzione secondaria/terziaria di numerose patologie come quelle cardiovascolari, alterazioni metaboliche (KELLEY et al. 2007), depressione, demenza/Alzheimer, disturbo da deficit di attenzione (ADHA) (STEVENS et al. 2003), disturbi bipolari, reumatologiche e in gravidanza. Ulteriori effetti positivi sono stati riscontrati durante integrazioni in patologie epatologiche, gastroenterologiche, oculari e in fasi post-trapianto (TESTINO et al.2010).

4. Sindrome di Rett: effetti dei PUFA ω -3 sulle proteine di membrana

Gli effetti antiossidanti e antinfiammatori degli ω -3 portano ad un miglioramento di alcuni marcatori biologici associati a specifiche patologie psichiatriche e neurodegenerative (CORTELLAZZO et al. 2016).

Nei capitoli introduttivi si è approfondito il quadro clinico della RTT e della mutazione del gene MECP2, che codifica per la proteina MeCP2, un importante regolatore epigenetico. Studi su globuli rossi di pazienti affetti da RTT hanno evidenziato un'elevata concentrazione di ferro, ossigeno ed emoglobina (CICCOLI et al. 2012) Questa particolare struttura eritrocitaria è più suscettibile al danno ossidativo; tuttavia, ricerche mostrano come l'alterazione dei globuli rossi nella RTT possa essere in parte contrastata dalla somministrazione di PUFA ω -3, ad alte dosi per almeno 12 mesi. Nello stesso studio è stata analizzata la componente proteica associata alla membrana degli eritrociti nei pazienti affetti da RTT (CORTELLAZZO et al. 2016)

Ventiquattro pazienti sono state sottoposte al trattamento con ω -3, somministrato come olio di pesce (Fig. 27), 5 ml due volte/die, che corrispondono ad una dose di DHA di $71,9 \pm 13,9$ mg/kg/die e di EPA $115,1 \pm 22,4$ mg/kg/die. Tutte le pazienti seguivano una tipica dieta mediterranea. I risultati ottenuti suggeriscono che l'integrazione con ω -3 può essere in grado di modulare l'espressione e lo stato di ossidazione di queste proteine (CORTELLAZZO et al. 2016) (Fig. 28).

Lo stesso gruppo medico, negli anni, ha valutato gli effetti degli ω -3 sulla RTT, evidenziando esiti positivi sulla motricità, sulla comunicazione non verbale e sulla

respirazione, il tutto associato ad una notevole diminuzione dei livelli di marcatori di stress ossidativo (SO) (DE FELICE et al. 2012).

Active ingredients:	(Data per 5 mL)
EPA (Eicosapentaenoic acid)	784 mg
DHA (Docosahexaenoic acid)	488 mg
Total Omega-3 fatty acids	1,647 mg

Fig. 27 – Composizione chimica dell’olio di pesce norvegese (NFO) come da comunicazione della Norwegian Fish Oil Company, Trondheim, Norway (DE FELICE et al. 2012)

Clinical manifestation	Severity Score		P value
	Before ω -3 PUFAs supplementation	After ω -3 PUFAs supplementation (6 months)	
Age of onset of regression	4 [4–4]	4 [4–4]	1.0
Somatic growth	1.5 [1–2]	1 [1–2]	0.8182
Head growth	3 [3–3]	3 [3–3]	1.0
Motor/independent sitting	4 [4–4]	0 [0–1]	0.0087
Ambulation	5 [5–5]	1 [1–4]	0.0152
Hand use	4 [4–4]	2 [2–2]	0.0022
Scoliosis	0 [0–0]	0 [0–0]	1.0
Language	4 [4–4]	3 [3–4]	0.0649
Nonverbal communication	5 [5–5]	0 [0–1]	0.0022
Respiratory dysfunction	4 [4–4]	1 [0–1]	<0.0001
Autonomic symptoms	0 [0–0]	0 [0–0]	1.0
Onset of stereotypies	4 [4–4]	4 [4–4]	1.0
Epilepsy/seizures	0 [0–0]	0 [0–0]	1.0

Fig. 28 - Modifiche del punteggio di gravità clinica (CSS) dopo 6 mesi di supplementazione con ω -3 PUFAs nei pazienti con RTT in fase I (elementi individuali) (DE FELICE et al. 2012).

Durante lo studio è emersa l’importanza delle proteine di membrana, poiché le loro modifiche, indotte dallo stress ossidativo, possono influenzare le interazioni nel complesso citoscheletro-membrana degli eritrociti. Le evidenze indicano che gli ω -3 possono modificare sia la componente lipidica che proteica della membrana e che lo SO svolge un ruolo nei meccanismi causa-effetto della RTT (DE FELICE et al. 2014).

5. Sindrome di Rett: Somministrazione di PUFA ω -3 e possibile miglioramento dell'area motoria

Il nostro sistema nervoso, come quello di tutti i mammiferi, è ricco di DHA, PUFA, AA e una loro carenza oppure un apporto sbilanciato possono portare ad alterazioni delle funzioni cellulari in diversi distretti del corpo.

Numerosi studi in letteratura, alcuni dei quali condotti anche su scimmie, hanno evidenziato che un apporto insufficiente di DHA durante la gravidanza può essere associato a prole con uno sviluppo più lento delle capacità motorie e di orientamento, con una maturazione cerebrale ritardata, con comportamenti stereotipati, nonché con una maggiore impulsività e reattività (MCCAN et al.2005; CARAMIA 2009).

Altri studi su soggetti murini hanno messo in primo piano il legame tra la ridotta azione della dopamina e una diminuzione di DHA (KODAS et al. 2002; LEVANT et al. 2004).

La dopamina, prodotta dai neuroni della substantia nigra, è importante ed essenziale per il movimento, la coordinazione e l'umore. Quando i neuroni dopaminergici muoiono e i livelli di dopamina diminuiscono drasticamente si instaurano dei processi degenerativi a livello del movimento, dei disturbi dell'umore, della depressione e delle malattie neurodegenerative (CARAMIA et al. 2009).

I PUFA ω -3 sono precursori essenziali utilizzati per la sintesi di EPA e, successivamente, di DHA, i quali svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della produzione di serotonina e dopamina. Sebbene una carenza di questi nutrienti possa compromettere negativamente i livelli dei neurotrasmettitori, un'integrazione

mirata potrebbe contribuire a migliorare o a prevenire alcune patologie correlate a queste alterazioni (LIAO et al. 2019).

Ulteriori studi hanno esaminato la concentrazione di DHA nel sangue del cordone ombelicale e di come una supplementazione in gravidanza o una migliore alimentazione durante la stessa con alimenti ricchi di ω -3 potesse avere un effetto positivo sia sulla durata della gravidanza sia sulle capacità cognitive, motorie e visive dei bimbi nati (JACOBSON et al. 2008; CARAMIA et al. 2009). Pertanto, livelli elevati di DHA nel cordone ombelicale si traducono in una maggiore concentrazione nel cervello del feto, contribuendo probabilmente a sostenere e migliorare nel tempo lo sviluppo neuro-psicomotorio del bambino.

Inoltre, recenti studi evidenziano che i PUFA ω -3 possono essere considerati alleati importanti nella prevenzione della perdita di massa e funzione muscolare (MCGLORY et al. 2020) (Fig.29). L'integrazione di ω -3 potenzia infatti l'aumento dei tassi di sintesi proteica muscolare (MPS) mediato dagli amminoacidi e dall'insulina; di conseguenza, sembra plausibile che l'assunzione di PUFA ω -3 possa contribuire a ridurre i cali della MPS, mitigando così la perdita muscolare. È stato dimostrato che l'integrazione di oli di pesce ricchi di ω -3 attenua i cali di volume muscolare e di massa muscolare durante due settimane di immobilizzazione unilaterale della gamba in giovani donne (MCGLORY et al. 2009).

Negli anni precedenti studi avevano già posto l'attenzione sull'importanza dei PUFA e come differenti rapporti di ω -3 e ω -6 assunti con la dieta potessero influenzare la densità ossea. Tra il 1988 e il 1992 sono stati presi in esame 1532 uomini e donne, di un'età compresa tra i 45 e 90 anni e i risultati mostrarono che un consumo maggiore

di ω -3 fosse associato ad una maggior densità ossea dell'anca in entrambi i sessi (WEISS et al. 2005).

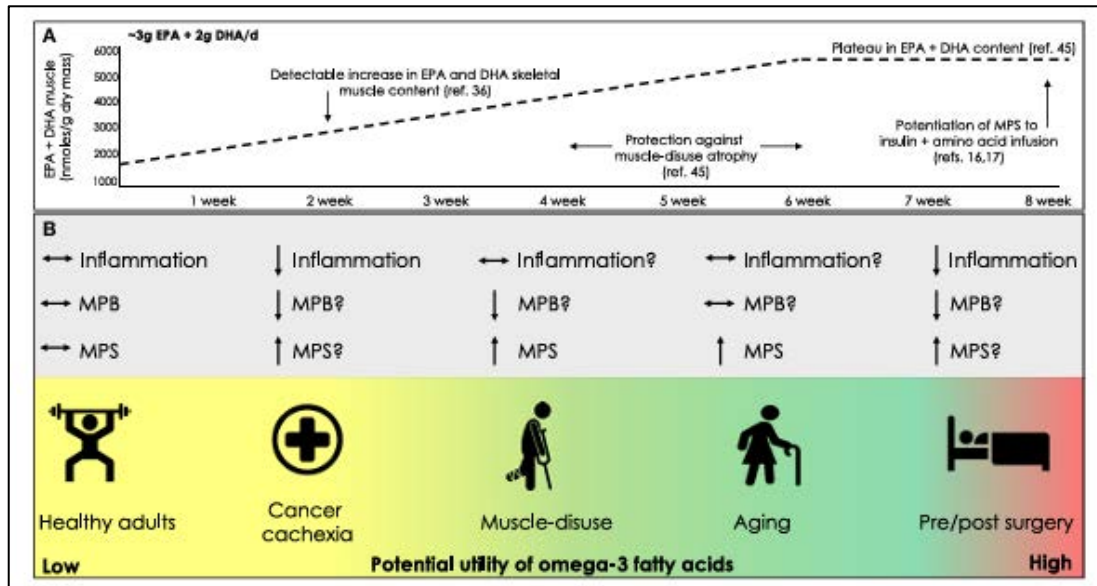


Fig.29 - A: andamento nel tempo della variazione del contenuto lipidico nel muscolo scheletrico con integrazione di ω -3 B: potenziali scenari clinici per l'uso dell'integrazione di ω -3 con lo scopo di promuovere o mitigare la perdita di massa muscolare scheletrica. MPS: sintesi proteica muscolare. MPB: degradazione proteica muscolare (MCGLORY et al. 2020)

Nel muscolo scheletrico gli ω -3 rivestono un ruolo importante poiché attivano mTORC-1, un importante complesso proteico responsabile della sintesi proteica e della crescita cellulare, spostandolo verso i trasportatori di aminoacidi. Gli ω -3 inoltre potenziano la sensibilità delle cellule all'ADP, migliorano la gestione delle risposte cellulari e riducono i danni causati dai ROS. Grazie all'aiuto del recettore di membrana GPR120, gli ω -3 stimolano la produzione di DHA con azione quindi antinfiammatoria e di protezione delle cellule muscolari. Nello stesso tempo favoriscono la permanenza del fattore nucleare NK-Kb nelle cellule del muscolo scheletrico, impedendo

l'attivazione di processi infiammatori e di degrado muscolare (Fig. 30) (MCGLORY et al. 2005).

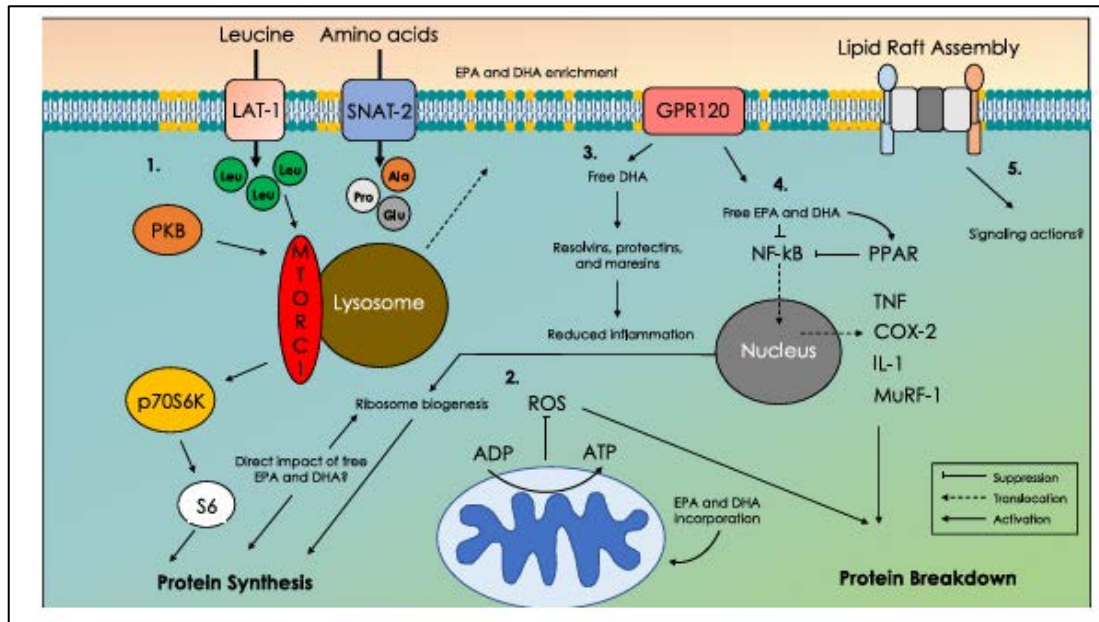


Fig. 30 – Meccanismo d'azione degli acidi grassi omega-3 (MCGLORY et al. 2020)

Nei pazienti con Sindrome di Rett è importante poter riuscire a mantenere una buona mobilità e una buona densità ossea. La RTT si manifesta nei soggetti colpiti con una alterazione del tono muscolare (ipotonia, ipertonìa, rigidità e distonie), spasticità agli arti inferiori, scoliosi, cifosi, osteoporosi, una ridotta coordinazione muscolare, una difficoltà nella pianificazione e attuazione di movimenti e una difficoltà di orientamento nello spazio. Sebbene la maggior parte dei pazienti riescano a deambulare, alcuni non imparano a camminare completamente, mentre altri che l'hanno acquisita, la perdono nel tempo (LOTAN et al. 2006; ROMANO – Vivirett-81).

Considerando gli effetti positivi degli ω -3 sul tono muscolare e sulla mobilità, si può ipotizzare che l'integrazione di PUFA ω -3 possa rappresentare un'ulteriore strategia di supporto in un approccio multidisciplinare per i pazienti con Sindrome di Rett. Un intervento nutrizionale mirato potrebbe contribuire a migliorare la qualità della vita, sostenendo la funzione muscolare e favorendo una maggiore mobilità.

6. Sindrome di Rett: PUFA ω -3 nel trattamento di ansia, stress e depressione

Negli ultimi decenni, la ricerca scientifica ha manifestato un interesse crescente verso l'utilizzo di supplementazioni di ω -3 nell'alimentazione umana. Diversi ambiti di studio si sono concentrati sulla possibilità di sviluppare nuove strategie terapeutiche e preventive per il trattamento e la prevenzione di vari disturbi della psiche, rivelando il ruolo degli ω -3 nel miglioramento della salute mentale (MCNAMARA et al. 2015).

Evidenze scientifiche hanno mostrato l'importanza degli ω -3 nella maturazione e nella stabilità dei circuiti corticali. Da studi su modelli murini e culture cellulari si è notato come il DHA si accumuli in preferenza nelle membrane delle sinapsi e dei coni di crescita, favorendo l'allungamento degli assoni, la stabilità delle spine dendritiche e la formazione di nuove sinapsi. Alcune ricerche hanno ipotizzato che il DHA potrebbe essere coinvolto nel pruning sinaptico mediato dalla microglia, nonché nello sviluppo e nella resistenza della mielina, così da contribuire alla corretta organizzazione e funzionalità dei circuiti cerebrali (AGOSTONI et al. 2017).

Una volta raggiunti livelli elevati di DHA nel cervello, questi possono essere mantenuti nel corso della vita adulta, sempre che ci sia un apporto dietetico ottimale. Infatti, si è già sottolineato come l'assunzione di DHA tramite il consumo di pesce negli adulti, rappresenti il fattore determinante dei livelli di DHA in vari pool lipidici (BROWING et al. 2012)(Fig. 31).

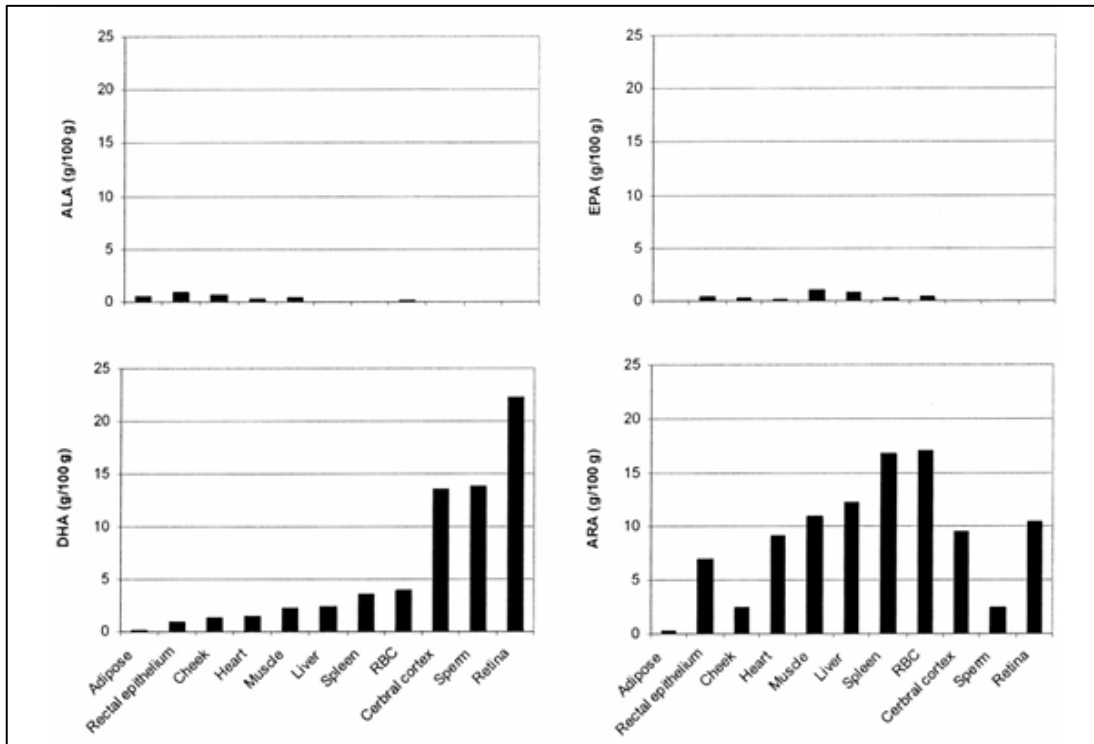


Fig. 31 - Analisi trasversale delle concentrazioni di acidi grassi (g/100 g di acidi grassi totali) nei tessuti di adulti provenienti dagli Stati Uniti, Canada, Australia o Europa. ALA, acido alfa-linolenico; ARA, acido arachidonico; DHA, acido docosaesaenoico; EPA, acido eicosapentaenoico; RBC, globuli rossi (ARTERBURN et al. 2006)

Carenze di PUFA ω -3 sono state riscontrate in persone affette da ADHD, depressione, schizofrenia e ASD. Studi osservazionali (SINCLAIR et al. 2007; KHAN et al. 2002) hanno indicato livelli più bassi di PUFA ω -3 nel sangue, soprattutto DHA, nei bambini con ADHD rispetto ai loro coetanei con sviluppo tipico. In aggiunta, una meta analisi di studi caso - controllo (MAZAHERY et al 2017) ha mostrato come livelli bassi di DHA ed EPA nel sangue siano stati associati a sintomi come disattenzione ed iperattività (AGOSTONI et al. 2017).

In soggetti con bassi livelli di ω -3 sono stati descritti disturbi del comportamento, del sonno, deficit cognitivi e d'apprendimento (STEVENS et al. 1996) associati a peggiori

capacità di lettura, spelling, abilità generale e working memory uditiva. (RICHARDSON et al.2000).

Un ulteriore studio ha confermato che i bambini con queste deficienze lipidiche presentavano disturbi del comportamento, dell'apprendimento e del ritmo sonno-veglia, assenti nei bambini di controllo sani (BURGESS et al. 2000).

Nei soggetti con disturbi dello spettro autistico sono stati rilevati bassi livelli di PUFA ω -3 nelle membrane dei globuli rossi (BELL et al. 2000) e sembra che in questi individui ci sia un eccesso di enzima PLA2, responsabile della rimozione degli acidi grassi polinsaturi dalle membrane cellulari. Elevati livelli di questo enzima sono stati rilevati anche in persone con dislessia e schizofrenia (MACDONELL et al. 2000).

Per quanto riguarda invece i disturbi del tono dell'umore alcuni studi sembrano dimostrare che l'utilizzo di ω -3 possa ridurre il rischio di depressione. Da evidenze e studi appare una correlazione tra deficit di ω -3 e disturbi del comportamento; il rapido ridursi dei lipidi circolanti, per effetto dell'idrossimetilglutarilCoenzimaA (HMG-CoA), si associa a diversi disturbi psicopatologici, tra cui ansia, aggressività, depressione, nervosismo e disturbi del ritmo sonno-veglia. Inoltre, in pazienti depressi sono stati trovati bassi livelli di un metabolita della serotonina e di colesterolo circolante (AGOSTINI et al. 2017).

Diete e terapie che riducono i grassi circolanti riducono anche i livelli di acidi grassi polinsaturi essenziali e zone geografiche dove il consumo di ω -3 è maggiore, presentano minore incidenza di depressione (HIBBELN et al. 1998, 2002).

In soggetti depressi alcuni studi hanno evidenziato una significativa alterazione del metabolismo ossidativo, una relazione con i livelli serici e fosfolipidici dei PUFA ω -6, una correlazione inversa con livelli di EPA ed DHA (AGOSTINI et al. 2017).

L'implementazione di ω -3 per la gestione dello stress e il controllo degli impulsi sembra aver dato risultati positivi in studi condotti su studenti in preparazione ad esami. In un periodo di circa tre mesi prima di esami, a 41 studenti è stato fornito un trattamento in capsule di DHA con circa 1,5 g/die di principio attivo ed è stata confrontato il livello di stress all'inizio del trattamento e alla fine, che coincideva con gli esami stessi. Questi mostravano una riduzione del 14% di stress rispetto al gruppo trattato con capsule oleose di olio di soia (HAMAZAKI et al. 2000).

In un ulteriore studio alcuni studenti hanno assunto dieci capsule/die ad alto contenuto di DHA per nove settimane durante le quali sono stati sottoposti ad esami didattici stressanti. Ne è risultato che le concentrazioni di noradrenalina risultavano notevolmente ridotte (SAWAZAKI et al. 1999).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato contro placebo eseguito su giovani prigionieri ha evidenziato una riduzione significativa dell'aggressività da parte dei soggetti che ricevevano una dieta arricchita con vitamine, minerali e acidi grassi essenziali rispetto al gruppo di controllo (GESH et al. 2002).

I pazienti affetti da RTT vengono valutati e classificati utilizzando scale specifiche, come ad esempio la Rett Assesment Rating Scale (R.A.R.S.), sviluppata nel 2005 da un team italiano guidato dalla Dott.ssa Fabio, la Vineland Adaptive Behavioral Scale (VABS) di Sparrow del 2011 oppure l'Assesment Global Rett checklist (AGR checklist) sviluppata dai ricercatori Fabio, Giannatiempo e Semino nel 2021. Le scale

includono diverse aree interessate dalla RTT, alle quali sono attribuiti punteggi in base alla complessità delle varie manifestazioni, permettendo di determinare il livello di gravità del paziente. Tra le aree valutate è presente quella cognitiva, quella neuropsicologica e quella emotiva (FABIO et al. 2024). Abbiamo appurato nei capitoli iniziali che esiste un ritardo mentale significativo associato alla RTT che si manifesta attraverso un deficit nelle capacità di attenzione, nell'orientamento temporale, nella memoria, in sbalzi d'umore, ansia, in crisi epilettiche, convulsioni, iperattività e aggressività (FABIO et al. 2005). Inoltre, si evince come in letteratura gli studi che esplorano il ruolo degli ω -3 nel trattamento e nella prevenzione dei disturbi mentali sia sempre maggiore. Da qui si potrebbe ipotizzare che un'integrazione mirata di ω -3 potrebbe rappresentare un'ulteriore strategia per migliorare la qualità della vita dei pazienti con RTT, grazie alle proprietà neuroprotettive e neurogenerative degli ω -3 (Fig.32)

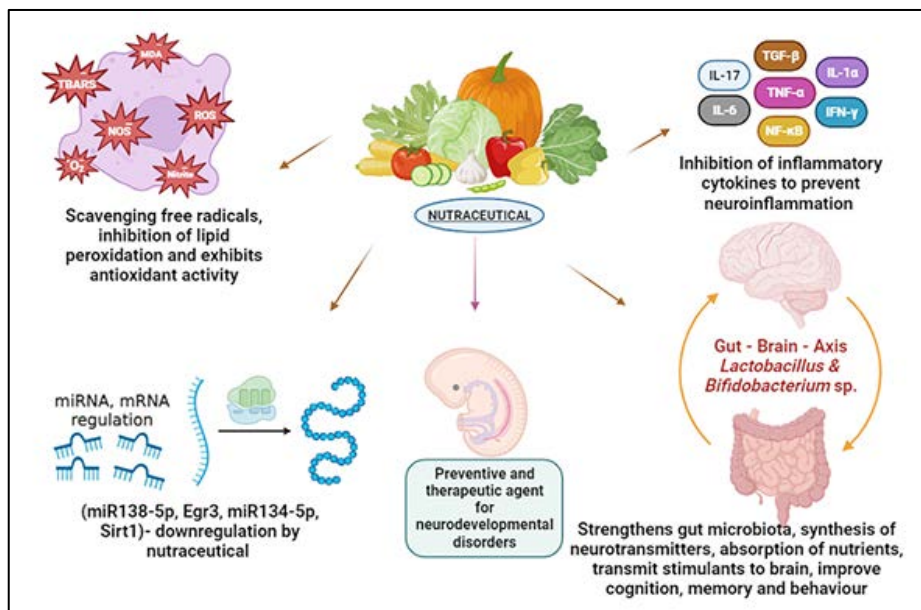


Fig. 32 – Meccanismo dei nutraceutici (YOGITHA et al. 2024)

7. Nutraceutica e sindrome di Rett: quali possibili utilizzi

I nutraceutici sono “alimenti, o parti di alimenti, che apportano benefici medici o per la salute, inclusa la prevenzione e il trattamento delle malattie” e comprendono integratori alimentari, prodotti botanici, alimenti funzionali e principi attivi. (TRAPANI G. 2025). I nutraceutici possiedono elementi sia degli alimenti che dei medicinali, ma non soddisfano completamente i requisiti di nessuno dei due regimi. Contrariamente ai farmaci, i nutraceutici vengono utilizzati con valore terapeutico anche in assenza di studi clinici che ne dimostrino l'efficacia. L'uso dei nutraceutici trova applicazione in diversi ambiti della salute (PIRILLO et al. 2014). Numerosi studi (HOUSTON et al. 2014; CICERO et al. 2009; CICERO et al.2020; SARRIS et al. 2016; WATANABE et al. 2017; TAGHIZADEH et al. 2016; PREGO-DOMINGUEZ et al. 2016; RANGEL-HUERTA et al. 2012; KIECOLT-GLASER et al 2012; GROSSO et al. 2014; WANG et al. 2023; ZANG et al. 2022) hanno dimostrato che alcuni nutraceutici esercitano effetti positivi sulla funzionalità cardiaca, sul metabolismo glucidico, sulla pressione arteriosa, sulla prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare, sul sistema nervoso centrale, su malattie croniche intestinali, su ossa e articolazioni e sull'infiammazione, tra cui gli acidi grassi omega-3 a lunga catena (ARRIGO et al. 2014)(Fig.33).

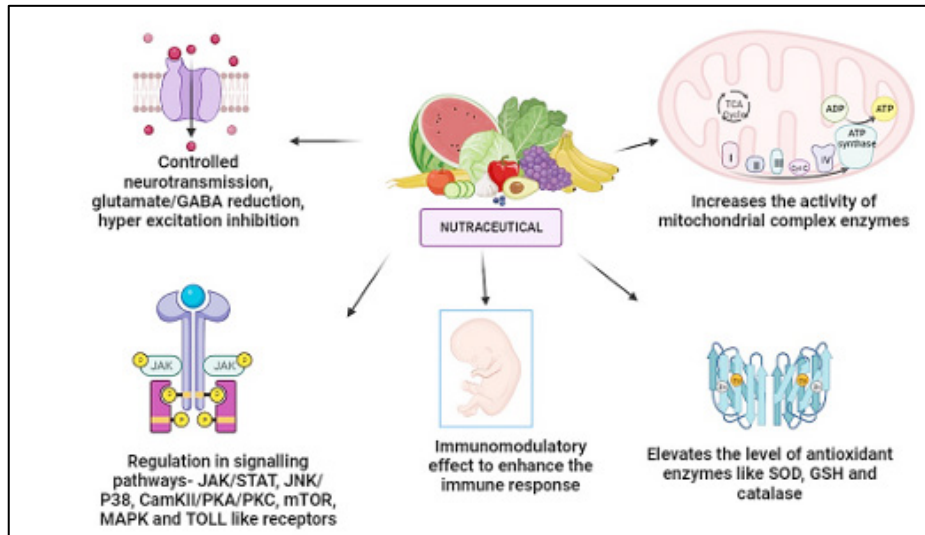


Fig. 33 – Meccanismo dei nutraceutici (YOGITHA et al. 2024)

7.1 La Nutraceutica: definizione e applicazione

La nutraceutica è una disciplina il cui termine è stato coniato per la prima volta nel 1989 dal Professor Stephen De Felice, fondatore e presidente della Foundation for Innovation in Medicine (Cranford, NJ, USA). Il termine deriva dalla fusione di due parole: nutrizione e farmaceutica e può essere indicata come la disciplina che indaga tutti i componenti o i principi attivi presenti negli alimenti con effetti positivi sulla salute. Il concetto di nutraceutico era per De Felice: “un alimento o parte di esso, così come un supplemento dietetico, che ha un beneficio sulla salute o su una condizione di malattia, includendo quindi sia la prevenzione che il trattamento di una patologia” (FERRERI et al. 2019). Negli anni a seguire l’interesse per questa nuova disciplina è cresciuto in modo esponenziale grazie alla continua ricerca in ambito scientifico e al maggior interesse da parte dei consumatori.

I nutraceutici possono essere suddivisi in categorie che includono:

- supplementi della dieta compresi i prodotti botanici (*botanicals*) come ad esempio vitamine, minerali, coenzima Q, carnitina, ginseng, Ginko Biloba, erba di San Giovanni)
- alimenti funzionali, ovvero gli alimenti che oltre il loro valore nutrizionale, contengono sostanze che interagiscono con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo, con effetti benefici sulla salute o di prevenzione in grado di esercitare un effetto benefico
- nutraceutici veri e propri, quindi principi attivi che presentano attività terapeutica o di prevenzione. Derivano da alimenti, da piante o da fonti microbiche e possono essere utilizzati per la prevenzione o cura di patologie o per rallentare il processo di invecchiamento. Sono assunti nella dieta introducendo gli alimenti funzionali che li contengono o sotto forma di integratori alimentari (formulazioni liquide, compresse, capsule) (PIRILLO et al. 2014).

La nutraceutica è definita anche come una medicina proattiva (SANTINI et al. 2017), cioè una medicina che prevede come stile di vita salutare la prevenzione che può essere raggiunta attraverso il life style, cibo e alimentazione (Fig.34).

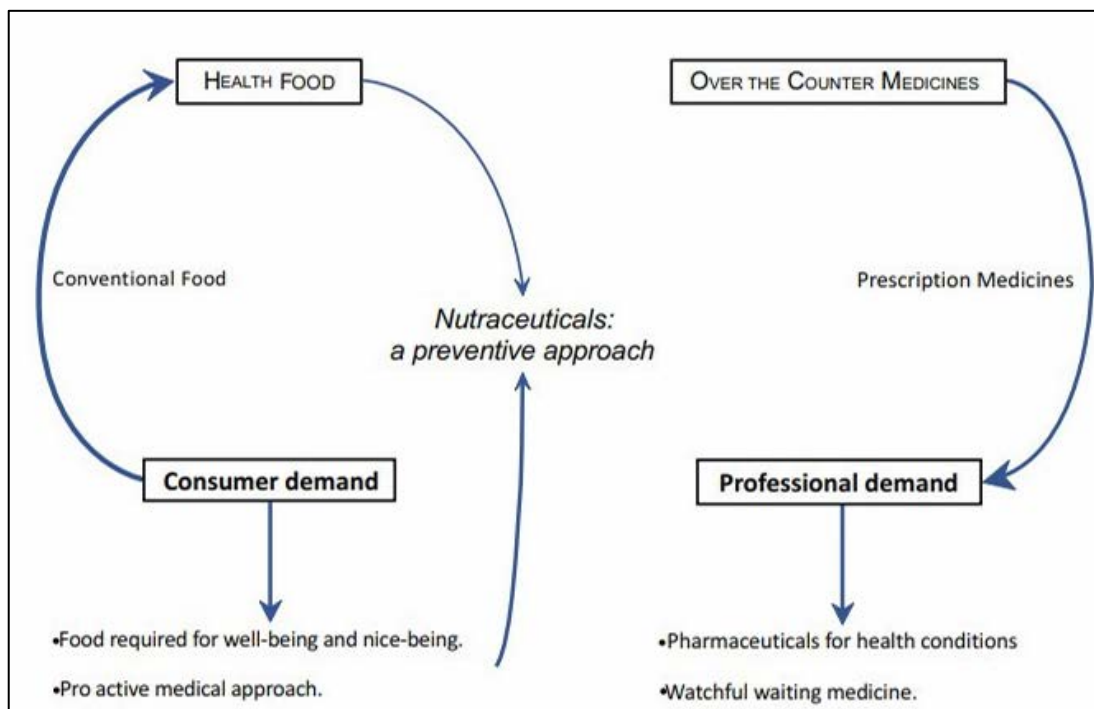


Fig. 34 – Approccio nutraceutico ai problemi di salute e alla prevenzione (SANTINI et al. 2014)

I nutraceutici quindi si collocano in un ambito innovativo, intermedio tra i farmaci tradizionali e gli alimenti e possono rappresentare un'evoluzione del concetto di integratore alimentare. Mentre i farmaci devono rispettare rigide normative riguardanti efficacia, sicurezza, produzione e uso terapeutico per ottenere l'autorizzazione e l'immissione sul mercato, tali regolamentazioni generalmente non si applicano ai nutraceutici, che rimangono soggetti ad un regime normativo più flessibile e meno rigoroso. Tuttavia, è importante sottolineare che la provenienza naturale di un nutraceutico non garantisce automaticamente la sua innocuità. Per tale motivo l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) è incaricata di valutare i rischi e di formulare pareri basati sui più recenti dati scientifici, al fine di garantire la tutela della salute dei consumatori. Altri paesi hanno diverse legislazioni per quanto riguarda l'ambito nutraceutico, come ad esempio gli USA con Food and Drug Administrator

(FDA), l'India con Food Safety and Standard Act (FSSA) o il Giappone con Food for Specified Health Use (FOSHU) (SANTINI et al. 2018).

7.1.1 EFSA e Omega-3

In considerazione di risultati promettenti emersi da numerosi studi, l'EFSA ha autorizzato alcune indicazioni sulla salute, concernenti agli ω -3 (EFSA 2009 e 2010), riconoscendone le potenzialità benefiche (Reg. UE 432/2012 della Commissione del 16 maggio 2012; Reg. UE 536/2013 della Commissione dell'11 giugno 2013):

- *“EPA e DHA contribuiscono alla normale funzione cardiaca”*; questa indicazione può essere utilizzata solo per alimenti che siano almeno una fonte di EPA e DHA, accompagnata dall'indicazione che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di EPA e DHA (EFSA 2010)
- *“DHA contribuisce al mantenimento di livelli normali di TG nel sangue”*: può essere usato solo per alimenti che forniscano un apporto giornaliero di 2 g di DHA e che contenga DHA ed EPA, con l'indicazione che tale effetto si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g al giorno di DHA; in caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose di 5g al giorno di combinazioni di EPA e DHA (EFSA 2009).
- *“DHA ed EPA contribuiscono al mantenimento di una normale pressione sanguigna”*; Questa indicazione può essere impiegata solo per alimenti che forniscano un apporto quotidiano di 3 g della combinazione EPA e DHA, riportando che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g

di EPA e di DHA. In caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose giornaliera di 5 g della combinazione EPA/DHA (EFSA 2010).

- *“DHA contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale” e “DHA contribuisce al mantenimento della capacità visiva normale”*; queste indicazioni possono essere usate solo per alimenti che contengano almeno 40 mg di DHA per 100 g e 100 Kcal e indicando che gli effetti benefici si ottengono con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA (EFSA 2010).

7.2 Nutrizione e nutraceutici nella Sindrome di Rett

La Sindrome di Rett è definita come una “causa rara di autismo di origine genetica” legata a mutazioni nel gene MeCP2 o più raramente in CDKL5 o FOXP1 (DE FELICE et al. 2013). Alcuni aspetti della Rett si ritrovano anche nell'autismo (ritiro sociale e l'evitamento dello sguardo) e tendono a manifestarsi durante una prima fase (fase di regressione attiva) per poi migliorare durante i primi anni di scuola. Somiglianze con i disturbi dello spettro autistico (ASD) si sono riscontrate durante studi effettuati sul funzionamento delle cellule e delle membrane cellulari, laddove i PUFA sono componenti veramente ubiquitari ed essenziali. Al loro interno risiede la maggior parte dei meccanismi cellulari coinvolti nelle comunicazioni intra / intercellulare, controllando l'integrità dell'ambiente intracellulare. In particolare, come già evidenziato nei capitoli precedenti, i PUFA influenzano la neurogenesi e la

neurotrasmissione, poiché i loro metaboliti modulano i processi immunitari e infiammatori, oltre allo stress ossidativo (DE FELICE et al. 2013)(Fig.35)

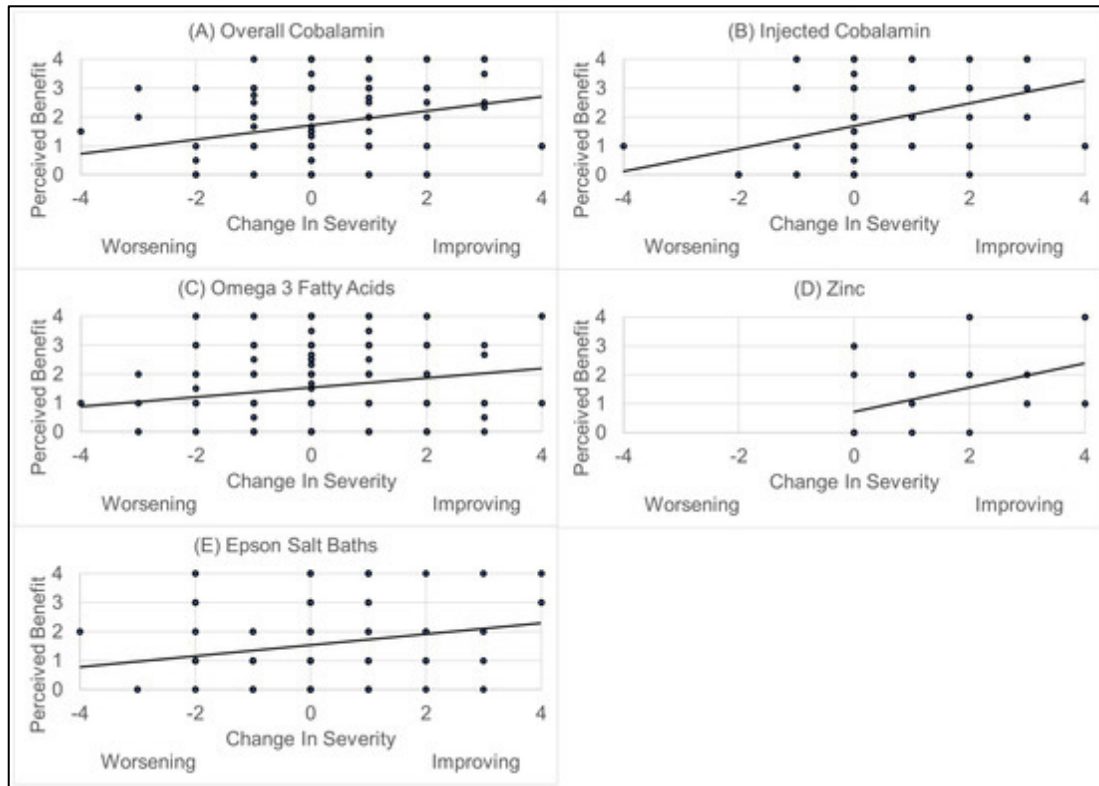


Fig.35 - Associazione tra la variazione della gravità dell'ASD e il beneficio percepito del nutraceutico (A) Combinazione complessiva di metilcobalamina; (B) Metilcobalamina iniettabile; (C) Acidi grassi Omega 3; (D) Zinco; (E) Bagni con sali di Epsom (ADAMS et al. 2021)

Una caratteristica che si ritrova anche nei pazienti con ASD è un'estesa perossidazione di acidi grassi polinsaturi (AA, DHA, AdA e in misura minore EPA) in contrasto con il miglioramento dei cambiamenti redox e della gravità fenotipica dopo la supplementazione di alcuni di questi acidi grassi (DHA + EPA). La loro somministrazione, nelle fasi I-IV della RTT, ha diminuito significativamente i livelli di IsoPs e 4-HNE PA, considerati importanti marker di SO della membrana dei neuroni

(TABER et al. 2005) (ROBERT et al. 1998) (DE FELICE et al. 2013). Nella popolazione normale il livello di questi marker nel plasma è \leq ad 1 pg/ml, mentre nelle pazienti affette da RTT il valore medio è intorno a 9 pg/ml (con valori che in alcuni casi superano 40-50 pg/ml) (DE FELICE et al. 2010 - 2nd European Rett Syndrome Conference Edinburgh).

Da studi effettuati (BUCHOVECKY et al. 2013) sembra che le pazienti affette da RTT soffrano in modo cronico di ossidazione dei PUFA, sia ω -3 che ω -6, ma allo stesso tempo beneficiano della supplementazione di ω -3. Di conseguenza si pensa che le pazienti potrebbero aver bisogno di un'integrazione di ω -3 come conseguenza di un'ossidazione persistente dei PUFA. Potrebbe essere anche possibile che nella RTT i PUFA endogeni siano più suscettibili allo SO rispetto a quelli assunti dall'esterno. Ecco perché i PUFA esogeni potrebbero agire contrastando questo difetto intrinseco (DE FELICE et al. 2013).

Questa caratteristica, definita come “paradosso degli acidi grassi” (DE FELICE et al. 2013) potrebbe aprire la strada a futuri studi che identifichino gli acidi grassi come possibili marker molecolari per la malattia, considerata finora come un disturbo cerebrale di origine genetica.

7.2.1 L'importanza della nutrizione nella RTT

Nella Sindrome di Rett si osservano diverse complicanze che portano a disturbi gastroenterici con importanti implicazioni dal punto di vista nutrizionale. Tra queste vi sono difficoltà di masticazione, disfagia, vomito, rigurgito, stipsi, diarrea, ipersalivazione, malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Questi disturbi complicano il mantenimento di un peso corporeo ottimale, che può manifestarsi sia con un calo ponderale sia con un eccesso di peso.

Alcuni accorgimenti delle abitudini alimentari possono alleviare e migliorare i momenti dei pasti e il metabolismo del paziente.

In un articolo presente sulla rivista "Airett", rivista di riferimento dell'associazione Italiana Rett (AIR), la Dott.ssa Talarico, suggerisce alcune linee guida da seguire ([Nutrizione e integratori nella sindrome di Rett](#)):

- Per la difficoltà nella masticazione: il tempo dedicato al pasto è maggiore. Sarebbe consigliato offrire piccole porzioni e frequenti, cibi morbidi, tritati o umidi, più facili da masticare e deglutire, ed evitare per contro, cibi secchi e croccanti.
- Per la difficoltà a deglutire cibi solidi o liquidi: bisognerebbe cercare di evitare di ingerire cibi con doppia consistenza, evitare cibi con semi e filamenti, evitare di bere l'acqua e liquidi non addensati. Alcuni pazienti tollerano il tè, il succo di frutta e il latte, ma per ovviare a questo problema si possono utilizzare delle polveri addensanti presenti in commercio. Meglio offrire cibi compatti,

omogenei, senza grumi come puree, creme, budino, mousse, passati di frutta o verdura o carne.

- Per la MRGE: meglio cibi di facile digestione, poveri di grassi, cotti in modo semplice. Evitare cibi secchi, piccanti o speziati, alcool, menta, cioccolato, caffè, salse, brodo di carne, aglio e cipolla, agrumi e pomodoro. Un suggerimento è quello di non coricarsi immediatamente, lasciar trascorrere almeno due ore dall'ultimo pasto e dormire col capo leggermente sollevato.
- Per il meteorismo intestinale: intolleranze alimentari possono favorirlo, quindi è sempre importante effettuare dei test a riguardo. Si può migliorare la condizione evitando cibi ricchi in fibra insolubile (cibi integrali e crusca ad esempio), cibi poco lievitati, gomme da masticare e bevande gassate. Viceversa, inserire nella propria alimentazione cibi arricchiti di probiotici, come ad esempio latte o yoghurt con lactobacilli o bifidobatteri, potrebbe portare a dei benefici.
- Per l'ipersalivazione: è consigliato evitare cibi piccanti, speziati, affumicati, molto salati o molto zuccherati, che possono stimolare la secrezione di saliva.
- Per la stipsi: è consigliata una buona idratazione e il consumo giornaliero di frutta e verdura.
- Per la diarrea: è consigliato il consumo di fibra solubile (patate, carote, mele, banane) e la sospensione temporanea di alimenti contenenti lattosio. Inoltre, cibi o bevande troppo calde o troppo fredde sarebbero da evitare.

Queste linee guida devono essere comunque adattate alle caratteristiche individuali di ciascun paziente e ai disturbi con cui la RTT si manifesta. È fondamentale considerare le raccomandazioni nutrizionali proposte dai LARN e valutare di conseguenza

eventuali carenze nutrizionali, la presenza di sovrappeso o sottopeso, sempre per garantire un approccio mirato.

All'interno di un piano nutrizionale personalizzato si può considerare inoltre di inserire gli Alimenti a Fini Medici Speciali (AFMS), consigliati anche in caso di patologie metaboliche ([Ministero della Salute - Alimenti a fini medici speciali](#)). Gli AFMS sono disciplinati dal Reg. UE 609/2013 e dal Reg. UE 2016/128 e sono divisi in tre categorie: 1) alimenti completi dal punto di vista nutrizionale con formulazione standard dei nutrienti; 2) alimenti completi dal punto di vista nutrizionale con una formulazione in nutrienti adattata ad una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico; 3) alimenti incompleti dal punto di vista nutrizionale con una formulazione standard o adattata ad una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico, che non rappresentano l'unica fonte alimentare giornaliera.

Si tratta perciò di alimenti dedicati a pazienti che hanno difficoltà ad alimentarsi con cibi comuni o che non riescono/possono utilizzare integratori alimentari per colmare il proprio fabbisogno nutritivo ([Ministero della Salute - Alimenti a fini medici speciali](#)).

Tra gli AFMS utilizzati nei pazienti con RTT ci sono i supplementi nutrizionali orali (ONS) liquidi o in forma di dessert o creme, miscele nutrizionali complete liquide o in polvere che vengono somministrati tramite sondini con utilizzo di nutri-pompe oppure anche formule modulari che forniscono uno o due principi nutritivi specifici. In alcune situazioni è usata anche la via parenterale e in questo caso sono somministrate sacche preconfezionate che forniscono tutti i principi nutritivi.

Un aspetto importante per i pazienti affetti da RTT è cercare di mantenere un peso abbastanza costante. Si riscontra spesso tra loro una condizione di sovrappeso, per questo motivo si consigliano pasti ipocalorici, a basso contenuto di zuccheri semplici, pasti piccoli e frequenti ad intervalli regolari durante la giornata, inserendo ne possibile un programma blando ma costante di attività fisica ([Nutrizione e integratori nella sindrome di Rett](#)).

7.2.2 Impiego dei nutraceutici

I nutraceutici possono essere utilizzati come terapia iniziale, soprattutto nei pazienti che rifiutano il trattamento si dall'inizio. In alternativa possono essere aggiunti alla terapia farmacologica tradizionale come trattamento di supporto (Add-On), con l'obiettivo di potenziarne l'efficacia clinica; questa sembra essere la strategia più efficace e comunemente adottata.

In ambito neuropsichiatrico, i nutraceutici vengono spesso considerati come risorse complementari nella gestione di vari disturbi. Per quanto riguarda la Sindrome di Rett sono stati condotti studi sull'uso di alcune sostanze come la creatina (FREILINGER et al. 2011), la colina (BLUSZTAJN et al. 2017), l'acido folico (GLAZE et al. 2009), la vitamina D (SARAJLIJA et al 2013 e RIBERIO et al. 2020). Tuttavia, si tratta di ricerche con campioni limitati e i risultati ottenuti non sono omogenei. Studi di coorte, quindi con gruppi più numerosi di soggetti, hanno indagato la possibile efficacia della supplementazione di ω -3 (LEONCINI et al. 2011; DE FELICE et al. 2012; MAFFEI et al. 2014; CORTELLAZZO et al. 2014; CORTELLAZZO et al. 2015; FABIO et al.

2018; CORDONE et al. 2023; BRIGLIA et al. 2024). L'integrazione dietetica con acidi grassi ω -3 è risultata migliorare lo stato infiammatorio subclinico del paziente, ristabilendo parzialmente gli acidi grassi delle membrane e correggendo lo stato redox (SIGNORINI et al. 2014). Questi studi, condotti da qualche anno, fanno parte di piani terapeutici più strutturati e rappresentano un passo avanti nella gestione dei sintomi della RTT (Fig. 36).

Nutritional Interventions for Rett Syndrome		
	Nutrients or Neuro-Nutraceutical Substance	Effects
Nutrient supplementation	Vitamin D ¹	Reduction in vitamin D deficiency
	ω -3 polyunsaturated fatty acids ¹	Improvement in inflammatory status
	Triheptanoin ^{2,3}	Amelioration of mitochondrial function, motor function and social interaction
	Choline ²	Modulation of neuronal plasticity, possibly leading to behavioral changes.
	Probiotic ¹	Amelioration of neurological outcomes
	Cannabidiol ²	Rescue cognitive deficits and delay of neurological and motor defects
	Cannabidiol ¹	Antiepileptic actions
	Creatine monohydrate ¹	Increase in DNA methylation
	Type of diet	Effects
Dietary modification	Ketogenic diet ^{1,2}	Antiepileptic actions

¹ Tested in patients. ² Tested in animal models. ³ Tested in *in vitro* model.

Fig. 36 – Interventi nutrizionali per la Sindrome di Rett (BRIGLIA et al. 2024)

7.2.3 Possibili interazioni farmacologiche, controindicazioni, effetti avversi

Gli ω -3 EPA e DHA per la loro interazione con il citocromo P450 possono reagire con gli anticoagulanti (warfarin) e con gli antipertensivi. Generalmente sono ben tollerati e sicuri. Lievi effetti collaterali possono mostrarsi come nausea, crampi addominali, aumentata motilità intestinale e in alcuni casi alito pesante.

EPA e DHA non dovrebbero essere assunti da persone allergiche o intolleranti al pesce e ai frutti di mare. Somministrati con cautela se usati in concomitanza con farmaci anticoagulanti poiché possono aumentare il rischio di sanguinamento (TRAPANI G. 2025).

8. Proposta di piano alimentare – ipotesi e strategie nutrizionali

L'impiego dei nutraceutici nella pratica clinica deve essere sempre inquadrato all'interno di discorso globale, che tenga conto delle caratteristiche specifiche del paziente e di eventuali patologie in corso. Ogni intervento dovrebbe essere iniziato dopo un'attenta diagnosi, una valutazione personalizzata e un monitoraggio clinico costante. In questo contesto, anche le posologie e le modalità di somministrazione devono essere sempre adattate alle esigenze individuali, così da garantire la massima efficacia e sicurezza (TRAPANI G. 2025).

Sebbene la RTT presenti, come già discusso, numerose variabili e complicanze a livello nutrizionale e ogni singolo caso richieda un'attenta valutazione, è possibile ipotizzare alcuni piani nutrizionali che prevedano l'utilizzo di alimenti ricchi di ω -3. Questo sempre ipotizzando la possibilità dei pazienti ad assumere per via enterale e presupponendo l'assenza di intolleranze o controindicazioni specifiche.

8.1 Esempi di alimenti ricchi di ω -3 da inserire nel piano alimentare: pesci, crostacei, frutta secca e semi.

Nel mondo animale le fonti principali di ω -3 sono i pesci di acque fredde. I loro organismo non è in grado di effettuare la sintesi di ω -3, questi vengono perciò assunti attraverso il cibo (microalghe per quanto riguarda pesci di piccola taglia, che a loro volta diventano il pasto dei grandi predatori) e si accumulano in seguito nei loro tessuti. Il pesce azzurro come lo sgombro, le sardine, le acciughe, le alici oppure la trota, il

salmone o il tonno (Fig. 24), possono essere preparati con cotture leggere al vapore e poi rese morbide in forma di purea per facilitarne la deglutizione.

La cottura è un aspetto fondamentale durante la preparazione del pesce. Gli ω -3 sono facilmente deperibili e danneggiabili, perciò si prediligono cotture semplici e delicate. Si consiglia una cottura che non superi i 65°C, tranci non eccessivamente grandi, cotti al vapore o immersi nell'acqua solo il tempo necessario per la coagulazione delle proteine. Ottima anche la cottura al cartoccio che permette al pesce di rimanere morbido e sughoso. Si consiglia in questo caso di non superare i 160°C (LOMAZZI G. 2014).

Il tonno, in conserva, può essere ridotto in purea anche con una forchetta oppure può essere frullato aggiungendo del brodo vegetale e un filo d'olio. Il tutto è un ottimo ingrediente per creme, passati di pesce o come ripieno di crocchette (se il paziente riesce nella masticazione e deglutizione).

Il salmone, fresco o di conserva, può essere cotto facilmente a vapore o in forno e poi frullato o tritato finemente e adoperato per arricchire passati di verdure o una purea mista con patate dolci o carote.

Le acciughe, ad esempio quelle in filetto sott'olio, possono essere frullate e inserite in una purea di patate o una passata di verdure e conferire così sapore a creme o addirittura possono essere usate come un morbido condimento.

La trota può essere cotta a vapore e poi frullata, magari aggiungendo un filo d'olio o acqua di cottura (se cotta in acqua). Anche in questo caso si possono preparare dei pasticcini morbidi, passati di pesce o omogeneizzati abbinati con verdure e riso.

Anche il granchio e le capesante sono un'ottima fonte di ω -3 (Fig. 23) e sono alimenti che facilmente si prestano a cotture semplici e possono essere inseriti nella dieta, cercando di rispettare sempre le necessità di morbidezza e facilità nella deglutizione. Per esempio, il granchio può essere sgusciato, cotto al vapore o in acqua, tolto il carapace si lascia solo la carne bianca da condire magari con un filo di olio. In alternativa la carne di granchio può essere tritata e frullata per preparare poi una sorta di purea con verdure morbide, oppure delle mousse o anche passatelli (quindi pasta morbida) a base di carne di granchio in brodo vegetale.

Le capesante invece possono essere cotte anche in forno, hanno già una consistenza morbida e si cuociono facilmente. Dopo la cottura si frullano, magari con aggiunta di brodo vegetale o latte per ottenere una purea morbida. Il tutto si può sempre abbinare a verdure omogeneizzate.

Per quanto riguarda la frutta secca (Fig. 22), le arachidi e le noci sono un'ottima fonte di ω -3 e possono essere inserite nella dieta tritandole o polverizzandole finemente quasi a ridurle in farina. Possono essere mescolate in yoghurt, purea di frutta, creme, budini oppure mousse. Volendo si possono usare anche come ingredienti per biscotti o torte morbide, purché sempre ben frullati/tritati. In caso anche il burro di arachidi al naturale può essere mescolato a yoghurt o creme, in piccola quantità.

Un ulteriore alimento che potrebbe essere inserito all'interno di un'alimentazione bilanciata e sempre supervisionata da un medico sono i semi di chia. La chia è annoverata tra i superfoods; è una pianta dalle molteplici proprietà, fonte di acidi grassi ω -3, fibre e proteine, possiede tutti gli aminoacidi essenziali, non contiene glutine e ha un basso contenuto di sodio. I semi di chia sono un alimento completo, consumato

come la natura lo crea; non subiscono nessun processo produttivo e per questo mantengono valori piuttosto alti delle sostanze nutritive. Circa 25gr di semi di chia, pari a circa due cucchiaini, contengono 8gr di fibre, 5 gr di proteine, circa 125 gr di calcio e 5 gr di acidi grassi ω -3. Quasi il 61% degli acidi grassi contenuti sono ALA e il 20% circa è rappresentato dall'acido linoleico. Inoltre, i flavonoidi, i fenoli e la vitamina E presente nei semi di chia impediscono l'ossidazione degli ω -3 e il loro rapporto rispetto agli ω -6 (3,5:1) rimane nel range raccomandato dai LARN. (SIMONSOHN B. 2015) (Fig. 37).

Fatty acids	14:0 Myristic	16:0 Palmitic	16:1 ⁵ Palmitoleic	18:0 Stearic	18:1 ⁶ Oleic	18:2 ⁷ Linoleic	18:3 ⁸ Linolenic	20:4 ⁷ Arachidonic	20:5 ⁸ EPA	22:5 ⁸ DPA	22:6 ⁸ DHA
Oil	% of total fatty acids										
Menhaden ¹	7.96	15.2	10.48	3.78	14.5	2.15	1.49	1.17	13.2	4.92	8.56
Algae ²	4.2	14.5	27.6	0.8	5.5	2.3	1.7	4.7	27.7	—	—
Chia ³	—	6.9	—	2.8	6.65	19	63.8	—	—	—	—
Flaxseed ⁴	—	5.5	—	1.4	19.5	15	57.5	—	—	—	—

1. United States Department of Agriculture, 1999.
2. Nitsan, Mokady, and Sukenik, 1999.
3. Coates and Ayerza, 1998.
4. Sultana, 1996.
5. Omega-7.
6. Omega-9.
7. Omega-6.
8. Omega-3.

Fig. 37 – Composizione degli acidi grassi contenuti nei semi di chia, nei semi di lino, nell'olio di menhaden e nell'olio di alga marina (AYERZA et al. 2005)

I minerali presenti nei semi di chia sono di facile assorbimento e l'ottima quantità di calcio e magnesio, fanno sì che questo cibo sia un ottimo alleato per una corretta sintesi ossea. Questo è un parametro importante per le pazienti affette da RTT poiché la fragilità ossea precoce è uno dei segni ricorrenti della sindrome.

I semi di chia possono essere macinati e aggiunti a yoghurt, frullati, creme o passati, così da favorire una migliore assunzione e assimilazione. In alternativa si può preparare un gel, mescolando 1 o 2 cucchiaini di semi di chia (la quantità giornaliera consigliata, pari a 20-30 grammi) in circa 100 ml di acqua o bevanda vegetale o latte e lasciando riposare il tutto per circa 15min. Il gel che si forma può essere aggiunto anche come legante in preparazioni morbide oppure aggiunto a creme o puree. Si può conservare in frigorifero all'interno di un contenitore ermetico per almeno una settimana.

Alimenti	Chia aggiunta agli alimenti in %	Contenuto di ω-3, con chia, mg/100 g	Contenuto di ω-3, senza chia, mg/100 g	% del fabbisogno giornaliero per porzione
Uova	10	742	90	57 (100 g)
Carne bianca	10	709	95	55 (100 g)
Carne rossa	10	613	112	47 (100 g)
Latte vaccino	2	45	34	8,5 (245 g)
Pane bianco	2	427	20	33 (100 g)
Yoghurt	2	434	27	82 (245 g)
Hamburger	1	285	82	22 (100 g)
Pasta in brodo con pollo	1	223	20	42 (254 g)
Cornflakes	10	2045	11	44 (28 g)
Barretta ai cereali	10	2094	60	45 (28 g)

Fig. 38 – Alimenti arricchiti di semi di chia (AYERZA et al. 2005)

Un ulteriore possibile utilizzo potrebbe essere quello di integrare i nostri alimenti quotidiani con i semi di chia, così da aumentare l'apporto giornaliero di ω -3 nella nostra dieta (AYERZA et al. 2005). La tabella di Fig. 38 mostra esempi di alimenti arricchiti di ω -3 grazie all'aggiunta di semi di chia.

Alcune precauzioni nell'utilizzo dei semi di chia vanno considerate; sono ricchi di fibra e potrebbero causare meteorismo o disturbi intestinali se assunti in eccesso. Per questo motivo è consigliabile assumerli in modo graduale e una volta testata la tollerabilità, usati nelle dosi e modalità suggerite dal medico.

Conclusioni

La ricerca scientifica sugli acidi grassi ha compiuto significativi progressi nell'ultimo secolo. Negli anni Venti del Novecento, il chimico statunitense George Burr e sua moglie Mildred iniziarono a esplorare il ruolo e l'importanza degli acidi grassi insaturi, scoprendo come l'acido linoleico (AL), capostipite della serie ω -6, e l'acido α -linolenico, capostipite della serie ω -3, fossero nutrienti essenziali per la salute umana. Queste due scoperte rivoluzionarono i fondamenti della dietetica e aprirono la strada a numerose ricerche sugli acidi grassi essenziali (AGE) e sui loro potenziali effetti benefici sull'organismo.

Gli ω -3 si presentano in tre forme principali: l'acido α -linolenico, reperibile negli oli e negli alimenti vegetali, e gli acidi eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), le cui fonti alimentari principali sono i pesci. Un ruolo cruciale degli ω -3 è fornire nutrimento per lo sviluppo e la funzionalità cerebrale attraverso il DHA. Quest'ultimo costituisce circa il 10% dei grassi totali nel cervello ed è fondamentale per la neurogenesi, la crescita dei neuriti, la trasmissione degli impulsi nervosi, nonché per la protezione contro lo stress ossidativo e gli stati infiammatori.

Studi scientifici hanno evidenziato come una carenza di ω -3 nella dieta possa portare a una diminuzione dei livelli di DHA, risultando in una sostituzione con acidi grassi ω -6 che non possono svolgere gli stessi ruoli essenziali del DHA nel cervello. Tale diminuzione del DHA è stata associata a compromissioni delle capacità cognitive e comportamentali, con gravi impatti durante lo sviluppo cerebrale.

Al contrario, ricerche scientifiche hanno evidenziato l'importanza degli ω -3 nell'alimentazione umana, sottolineando la loro importanza come molecole

fondamentali per la prevenzione e la modulazione di alcune malattie. Questi acidi grassi rappresentano alleati efficaci contro lo stress ossidativo e l'infiammazione, contribuiscono alla salute cardiovascolare, al mantenimento della pressione arteriosa, e alla regolarizzazione dei livelli di colesterolo LDL e HDL, nonché dei trigliceridi. Le loro proprietà antiossidanti favoriscono la proliferazione cellulare e contribuiscono a ritardare l'invecchiamento della pelle e della retina. Inoltre, gli ω -3 svolgono un ruolo protettivo contro patologie cardiovascolari, alterazioni metaboliche, depressione, demenza, Alzheimer, ADHD, bipolarismo e disturbi reumatologici, epatici e intestinali, oltre a supportare il recupero post-trapianto.

In questo contesto, è stata condotta una revisione scientifica di diversi studi riguardanti l'interazione e gli effetti degli ω -3 sulle proteine di membrana, la loro somministrazione e il potenziale miglioramento dell'area motoria. Inoltre, si è esaminato il loro impatto nel trattamento di disturbi come ansia, stress e depressione nei pazienti affetti da Sindrome di Rett.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che gli ω -3 possano influenzare sia la componente lipidica che quella proteica della membrana fosfolipidica, e che gli acidi grassi omega-3 giochino un ruolo significativo nei meccanismi causa-effetto associati alla Sindrome di Rett. Considerando i loro effetti positivi sul tono muscolare e sulla mobilità, si potrebbe ipotizzare che un'integrazione di acidi grassi polinsaturi ω -3 rappresenti una valida strategia di supporto all'interno di un approccio multidisciplinare per i pazienti affetti da questa sindrome.

La RTT è frequentemente accompagnata da un significativo ritardo mentale, che si manifesta attraverso deficit nelle capacità di attenzione, orientamento temporale,

memoria, oltre a sbalzi d'umore, ansia, crisi epilettiche, convulsioni, iperattività e aggressività. Da qui si potrebbe ipotizzare che un'integrazione mirata di ω -3 potrebbe rappresentare un'ulteriore strategia per migliorare la qualità della vita dei pazienti con RTT, grazie alle proprietà neuroprotettive e neurogenerative degli ω -3.

Sulla base di queste evidenze, si è voluto considerare un potenziale utilizzo degli ω -3 nell'alimentazione dei pazienti affetti da Sindrome di Rett, con l'obiettivo di proporre un piano alimentare che potesse includere cibi ricchi di ω -3 e sviluppare ipotesi e strategie nutrizionali personalizzate in base alle diverse variabili della malattia presenti in ciascuna paziente.

Gli alimenti presi in considerazione in questo frangente includono pesce, crostacei, frutta secca e semi, con particolare enfasi sui semi di chia. Per ogni categoria alimentare, sono state suggerite idee di preparazione e somministrazione, così da essere facilmente usufruibili da ogni paziente, sempre tenendo conto dell'età e dello stadio della malattia.

Auspico che questo lavoro possa contribuire a fornire uno spunto di riflessione sull'importanza di un'adeguata alimentazione per i pazienti affetti da RTT e che possa aprire la strada a nuove idee, oltre che a stimolare ulteriori ricerche scientifiche e trial clinici. Questi sforzi potrebbero contribuire a migliorare la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie, offrendo strategie pratiche e nutrizionali applicabili nella vita di tutti i giorni. Pertanto, dedico la mia tesi a tutte le famiglie delle “bambine con gli occhi belli”, con la sincera speranza che questa ricerca possa aiutare genitori e caregiver, offrendo strumenti utili per facilitare la gestione quotidiana delle loro figlie o pazienti.

Spero che quanto esposto in questa tesi possa ispirare una maggiore consapevolezza e una mobilitazione di risorse attorno alle necessità delle ragazze affette da RTT e delle loro famiglie.

Bibliografia

Adams, J. B., Bhargava, A., Coleman, D. M., Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2021). Ratings of the effectiveness of nutraceuticals for autism spectrum disorders: Results of a national survey. *Journal of personalized medicine*, 11(9), 878.

Agostoni, C., Nobile, M., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Tesei, A., Turolo, S., ... & Brambilla, P. (2017). The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2608.

Amir, R. E., & Zoghbi, H. Y. (2000). Rett syndrome: Methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. *American journal of medical genetics*, 97(2), 147-152.

Amir, R., Van den Veyver, I., Wan, M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23, 185–188 (1999). <https://doi.org/10.1038/13810>

Antonietti A., Castelli I., Fabio R.A., Marchetti A. *La Sindrome di Rett, prospettive e strumenti per l'intervento*. Roma: Carocci Editore 2011.

Ariani, F., Hayek, G., Rondinella, D., Artuso, R., Mencarelli, M. A., Spanhol-Rosseto, A., ... & Renieri, A. (2008). FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 83(1), 89-93.

Arrigo, F.G., Cicero & Colletti, A. *Prontuario di Nutraceutica ad Uso Umano*. Milano: Scripta Manent Edizioni 2014.

Arterburn, L. M., Hall, E. B., & Oken, H. (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1467S-1476S.

Ayerza, R., & Coates, W. (2005). *Chia: rediscovering a forgotten crop of the Aztecs*. University of Arizona Press.

Barone, C., & Comaschi, M. A. Articolo originale (2003). *Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche*, 74.

Bell, J. G., Sargent, J. R., Tocher, D. R., & Dick, J. R. (2000). Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders?. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 63(1-2), 21-25.

Ben-Shachar, S., Chahrour, M., Thaller, C., Shaw, Chad A., Zoghbi, Huda Y., Mouse models of MeCP2 disorders share gene expression changes in the cerebellum and hypothalamus, *Human Molecular Genetics*, Volume 18, Issue 13, 1 July 2009, Pages 2431–2442, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp181>

Blusztajn, J. K., Slack, B. E., & Mellott, T. J. (2017). Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients*, 9(8), 815.

Boschiero, D., & Converso, L. ACIDI GRASSI ESSENZIALI EPA+ DHA (OMEGA-3) + LUPPOLO Evidenze cliniche positive con supplementazione Melcalin LUPES, 2016.

Briglia, M., Allia, F., Avola, R., Signorini, C., Cardile, V., Romano, G. L., ... & Graziano, A. C. E. (2024). Diet and Nutrients in Rare Neurological Disorders: Biological, Biochemical, and Pathophysiological Evidence. *Nutrients*, *16*(18), 3114.

Brockmann K, Staudt M. FOXP1 Syndrome. 2024 Jun 6 [Updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604176/>

Browning, L. M., Walker, C. G., Mander, A. P., West, A. L., Madden, J., Gambell, J. M., ... & Calder, P. C. (2012). Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *The American journal of clinical nutrition*, *96*(4), 748-758.

Brown W.H., Poon T., *Introduzione alla Chimica Organica, Sesta Edizione*. Napoli:EdiSES Edizioni (2020), pp 569-571.

Buchovecky, C. M., Turley, S. D., Brown, H. M., Kyle, S. M., McDonald, J. G., Liu, B., ... & Justice, M. J. (2013). A suppressor screen in Mecp2 mutant mice implicates cholesterol metabolism in Rett syndrome. *Nature genetics*, *45*(9), 1013-1020.

Burgess, J. R., Stevens, L., Zhang, W., & Peck, L. (2000). Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *The American journal of clinical nutrition*, *71*(1), 327S-330S.

Burr, G. O., & Burr, M. M. (1930). On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *Journal of Biological Chemistry*, *86*(2), 587-621.

Caramia, G. (2002). Acidi grassi polinsaturi: gli omega-3 in età evolutiva. *Pediatr Med Chir*, 24, 337-345.

Caramia G. The essential fatty acids omega-6 and omega-3: from their discovery to their use in therapy. *Minerva Pediatrica*. 2008 Apr;60(2):219-233. PMID: 18449139.

Caramia, G., & Ruffini, E. (2005). L'ACIDO DOCOSAESAENOICO (DHA) ASPETTI FISIOPATOLOGICI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE. In *Atti XXII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute-Ancona-Portonovo* (pp. 2-13).

Carlson SE. The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health. *Atti XVI° Congresso Internazionale Bambino:Progetto Salute* 1999:286-291.

Carmagnat-Dubois, F., Desombre, H., Perrot, A., Roux, S., Le Noir, P., Sauvage, D., & Garreau, B. (1997). Rett syndrome and autism. Early comparative evaluation for signs of autism using family movies. *L'encephale*, 23(4), 273-279.

Chahrour, M., & Zoghbi, H. Y. (2007). The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*, 56(3), 422-437.

Charman, T., Neilson, T., Mash, V., Archer, H., Gardiner, M. T., Knudsen, G. P., ... & Bailey, M. E. (2005). Dimensional phenotypic analysis and functional categorisation of mutations reveal novel genotype–phenotype associations in Rett syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 13(10), 1121-1130.

Ciccoli, L., De Felice, C., Paccagnini, E., Leoncini, S., Pecorelli, A., Signorini, C., ... & Hayek, J. (2012). Anomalia di forma dei globuli rossi e danno ossidativo nella membrana eritrocitaria nella sindrome di Rett. *VIVIRETT*, 63, 14-18.

Cicero, A. F., Colletti, A., von Haehling, S., Vinereanu, D., Bielecka-Dabrowa, A., Sahebkar, A., ... & Banach, M. (2020). Nutraceutical support in heart failure: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutrition research reviews*, 33(1), 155-179.

Cicero, A. F., Ertek, S., & Borghi, C. (2009). Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Current vascular pharmacology*, 7(3), 330-337.

Clancy, H., Dugdalei, A., & Rendle-Shortt, J. (1969). The diagnosis of infantile autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 11(4), 432-442.

Connor, W. E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(1), 171S-175S.

Cortelazzo, A., De Felice, C., Guerranti, R., Leoncini, R., Barducci, A., Leoncini, S., ... & Hayek, J. (2015). Erythrocyte cytoskeletal-plasma membrane protein network in Rett syndrome: effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Current Proteomics*, 12(4), 217-226.

Cortelazzo, A., De Felice, C., Guerranti, R., Leoncini, R., Barducci, A., Leoncini, S., ... & Hayek, J. (2016). Sindrome di Rett: effetti degli acidi grassi polinsaturi omega-3 sulle proteine di membrana. *L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE*, (3).

De Felice, C., Della Ragione, F., Signorini, C., Leoncini, S., Pecorelli, A., Ciccoli, L., ... & d'Esposito, M. (2014). Oxidative brain damage in Mecp2-mutant murine models of Rett syndrome. *Neurobiology of Disease*, 68, 66-77.

De Felice, C., Signorini, C., Durand, T., Ciccoli, L., Leoncini, S., D'Esposito, M., ... & Hayek, J. (2012). Partial rescue of Rett syndrome by ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil. *Genes & Nutrition*, 7(3), 447-458.

De Felice, C., Signorini, C., Leoncini, S., Durand, T., Ciccoli, L., and Hayek, J. "Oxidative stress: a hallmark of Rett syndrome," *Future Neurology*, vol. 10, no. 3, pp. 179–182, 2015.

De Felice, C., Signorini, C., Leoncini, S., Pecorelli, A., Durand, T., Galano, J. M., ... & Hayek, J. (2013). Fatty acids and autism spectrum disorders: the Rett syndrome conundrum. *Nutrition and Food Science*, 4, 71-75.

Della Ragione, F., Vacca, M., Fioriniello, S., Pepe, G., & D'Esposito, M. (2016). MECP2, a multi-talented modulator of chromatin architecture. *Briefings in functional genomics*, 15(6), 420-431.

Dragich, J.M., Kim, Y.-H., Arnold, A.P. and Schanen, N.C. (2007), Differential distribution of the *MeCP2* splice variants in the postnatal mouse brain. *J. Comp. Neurol.*, 501: 526-542. <https://doi.org/10.1002/cne.21264>

Dy, A. B. C., Tassone, F., Eldeeb, M., Salcedo-Arellano, M. J., Tartaglia, N., & Hagerman, R. (2018). Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clinical genetics*, 93(2), 216-222.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2009). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol

concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7(10), 1263.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations *EFSA Journal*, 8(10), 1796.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal brain function (ID 565, 626, 631, 689, 690, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of *EFSA Journal*, 8(10), 1734.

Erlandson, A., Hallberg, B., Hagberg, B., Wahlström, J., & Martinsson, T. (2001). MECP2 mutation screening in Swedish classical Rett syndrome females. *European child & adolescent psychiatry*, 10(2), 117-121.

Fabio, R. A., Martinazzoli, C., & Antonietti, A. (2005). Construction and standardization of the RARS (rett assessment rating scale) tool. *Ciclo evolutivo e disabilità*, 8(2), 257-279.

Fabio, R.A., Semino M., Giannatiempo S., Perina M., Zocca L., Riccio E., Dovigo L., Mantovani C., Associazione Italiana Rett. *Checklist di Assesment Globale per la Sindrome di Rett*. Erba (Co): Grafiche Valsetti, 2024.

Ferreri, C., Masi, A., & Sansone, A. (2019). NUTRACEUTICA: L'EQUILIBRIO DI NUTRIZIONE E FARMACEUTICA. *LA CHIMICA E L'INDUSTRIA (ONLINE)*.

Fiumara, A., *Encefalopatia mioclonica ad esordio precoce e fenotipo simil Rett con mutazioni CDKL5*, in "Vivirett" anno XII, n 47, 2007, 12.

Freilinger, M., Dunkler, D., Lanator, I., Mühl, A., Fowler, B., & Bodamer, O. A. (2011). Effects of creatine supplementation in Rett syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 32(6), 454-460.

Frullanti, E., Papa, F. T., Grillo, E., Clarke, A., Ben-Zeev, B., Pineda, M., ... & Renieri, A. (2019). Analysis of the phenotypes in the Rett networked database. *International journal of genomics*, 2019(1), 6956934.

Gebauer, S. K., Psota, T. L., Harris, W. S., & Kris-Etherton, P. M. (2006). n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1526S-1535S.

Gesch, C. B., Hammond, S. M., Hampson, S. E., Eves, A., & Crowder, M. J. (2002). Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the

antisocial behaviour of young adult prisoners: Randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 181(1), 22-28.

Ghafouri-Fard, S., Shoorei, H., and Taheri, M. (2020). Non-coding RNAs are involved in the response to oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.* 127, 110228. doi:10.1016/j.biopha.2020.110228

Glaze, D. G., Percy, A. K., Motil, K. J., Lane, J. B., Isaacs, J. S., Schultz, R. J., ... & O'Brian Smith, E. (2009). A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *Journal of child neurology*, 24(5), 551-556.

Gold, W. A., Percy, A. K., Neul, J. L., Cobb, S. R., Pozzo-Miller, L., Issar, J. K., Ben-Zeev, B., Vignoli, A., & Kaufmann, W. E. (2024). Rett syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 10(1), 84. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00568-0>

Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., ... & Caraci, F. (2014). Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*, 9(5), e96905.

Haas, R. H. (1988). The history and challenge of Rett syndrome. *Journal of Child Neurology*, 3(1_suppl), S3-S5.

Hagberg, B., & Hagberg, G. (1997). Rett syndrome: epidemiology and geographical variability. *European child & adolescent psychiatry*, 6 Suppl 1, 5–7.

Hagberg, B., Anvret, M., Wahlström, J. (1993). *Rett Syndrome - Clinical and Biological Aspects: Studies on 130 Swedish Females*. Clinics in Developmental Medicine. Cambridge University Press. <https://books.google.it/books?id=uqF1872VDrgC>

Hagberg, B., Witt-Engerström, I., Opitz, J. M., & Reynolds, J. F. (1986). Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *American Journal of Medical Genetics*, 25(S1), 47-59.

Hamazaki, T., Itomura, M., Sawazaki, S., & Nagao, Y. (2000). Anti-stress effects of DHA. *Biofactors*, 13(1-4), 41-45.

Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem Jr n. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in CSF among healthy controls, early and late onset alcoholics. *Biol Psychiatry* 1998;15;44:235-42.

Hibbeln, J. R. (2002). Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *Journal of affective disorders*, 69(1-3), 15-29.

Houston, M. (2014). The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World journal of cardiology*, 6(2), 38.

Innis, S. M. (2011). The developing brain and dietary omega-3 fatty acids. In *Handbook of behavior, food and nutrition* (pp. 2069-2087). New York, NY: Springer New York.

Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *The Journal of pediatrics*, 152(3), 356-364.

Javad, H., Morvaridzadeh, M., Maroufizadeh, S., Akbari, A., Yavari, M., Amirinejad, A., et al. (2019). Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters:

A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 149, 104462.
PMID: 31563611. doi:10.1016/j.phrs.2019.104462

Kameshita, I., Sekiguchi, M., Hamasaki, D., Sugiyama, Y., Hatano, N., Suetake, I., ... & Sueyoshi, N. (2008). Cyclin-dependent kinase-like 5 binds and phosphorylates DNA methyltransferase 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 377(4), 1162-1167.

Kelley, D. S., Siegel, D., Vemuri, M., & Mackey, B. E. (2007). Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *The American journal of clinical nutrition*, 86(2), 324-333.

Kiecolt-Glaser, J. K., Belury, M. A., Andridge, R., Malarkey, W. B., Hwang, B. S., & Glaser, R. (2012). Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity*, 26(6), 988-995.

Kodas, E., Vancassel, S., Lejeune, B., Guilloteau, D., & Chalon, S. (2002). Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *Journal of lipid research*, 43(8), 1209-1219.

Kozinetz, C. A., Skender, M. L., MacNaughton, N., Almes, M. J., Schultz, R. J., Percy, A. K., & Glaze, D. G. (1993). Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. *Pediatrics*, 91(2), 445-450.

Kyle, S. M., Vashi, N., & Justice, M. J. (2018). Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open biology*, 8(2), 170216.

<https://doi.org/10.1098/rsob.170216>

Laurvick, C. L., Nicholas de Klerk, Carol Bower, John Christodoulou, David Ravine, Carolyn Ellaway, Sarah Williamson, Helen Leonard, (2006)

Le Guen, T., Bahi-Buisson, N., Nectoux, J., Boddaert, N., Fichou, Y., Diebold, B., Desguerre, I., Raqbi, F., Daire, V. C., Chelly, J., & Bienvenu, T. (2011). A FOXP1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Neurogenetics*, 12(1), 1–8.

<https://doi.org/10.1007/s10048-010-0255-4>

Leoncini, S., De Felice, C., Signorini, C., Zollo, G., Cortelazzo, A., Durand, T., ... & Hayek, J. (2015). Cytokine Dysregulation in MECP2-and CDKL5-Related Rett Syndrome: Relationships With Aberrant Redox Homeostasis, Inflammation, and ω -3 PUFAs. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015(1), 421624.

Levant, B., Radel, J. D., & Carlson, S. E. (2004). Decreased brain docosahexaenoic acid during development alters dopamine-related behaviors in adult rats that are differentially affected by dietary remediation. *Behavioural brain research*, 152(1), 49-57.

Lewis, Joe D., Meehan, Richard R., Henzel, William J., Maurer-Fogy, Ingrid, Jeppesen, P., Klein, F., Bird, A. (1992). Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to Methylated DNA. *Cell*, Volume 69, Issue 6, Pages 905-914, ISSN 0092-8674, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90610-O](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90610-O).(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867492906100>).

Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramanieapillai, M., ... & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Translational psychiatry*, 9(1), 190.

Lomazzi, G. (2014). *Omega 3*. IL CASTELLO SRL.

Lotan, M., & Ben-Zeev, B. (2006). Rett syndrome. A review with emphasis on clinical characteristics and intervention. *The Scientific World Journal*, 6(1), 1517-1541.

MacDonell LE, Skinner FK, Ward PE, Glen AI, Glen AC, Macdonald DJ, et al. Increased levels of cytosolic phospholipase A2 in dyslexics. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids* 2000;63:37-9.

Maffei, S., De Felice, C., Cannarile, P., Leoncini, S., Signorini, C., Pecorelli, A., ... & Hayek, J. (2014). Effects of ω -3 PUFAs supplementation on myocardial function and oxidative stress markers in typical Rett syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2014(1), 983178.

Mariani Costantini, Cannella, Tomassi, Donini L.M., Giusti A., Pinto A., Del Balzo V. *Alimentazione e Nutrizione Umana, Terza Edizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore (2021), pp 249-251.

Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M. C., Conlon, C. A., Beck, K. L., & Von Hurst, P. R. (2017). Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*, 9(2), 155.

McCann, J. C., & Ames, B. N. (2005). Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An

overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *The American journal of clinical nutrition*, 82(2), 281-295.

McGlory, C., Calder, P. C., & Nunes, E. A. (2020). The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disease, and. *Nutritional Strategies to Promote Muscle Mass and Function Across Health Span*.

McNamara, R. K., Vannest, J. J., & Valentine, C. J. (2015). Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: mechanisms and implications for psychopathology. *World journal of psychiatry*, 5(1), 15.

Meloni, I., Bruttini, M., Longo, I., Mari, F., Rizzolio, F., D'Adamo, P., ... & Renieri, A. (2000). A mutation in the Rett syndrome gene, MECP2, causes X-linked mental retardation and progressive spasticity in males. *The American Journal of Human Genetics*, 67(4), 982-985.

Mencarelli, M. A., Spanhol-Rosseto, A., Artuso, R., Rondinella, D., De Filippis, R., Bahi-Buisson, N., Nectoux, J., Rubinsztajn, R., Bienvenu, T., Moncla, A., Chabrol, B., Villard, L., Krumina, Z., Armstrong, J., Roche, A., Pineda, M., Gak, E., Mari, F., Ariani, F., & Renieri, A. (2010). Novel FOXP1 mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome. *Journal of medical genetics*, 47(1), 49–53.
<https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067884>

Olsson, B. (1987). Autistic traits in the Rett syndrome. *Brain and Development*, 9(5), 491-498.

Pini, G., Milan, M., & Zappella, M. (1996). Rett syndrome in northern Tuscany (Italy): family tree studies. *Clinical genetics*, 50(6), 486-490

Rett syndrome in Australia: A review of the epidemiology, The Journal of Pediatrics, Volume 148, Issue 3 ISSN 0022-3476, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.037>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347605010309>)

Prego-Dominguez, J., Hadrya, F., & Takkouche, B. (2016). Polyunsaturated fatty acids and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain physician*, 19(8), 521.

Rangel-Huerta, O. D., Aguilera, C. M., Mesa, M. D., & Gil, A. (2012). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition*, 107(S2), S159-S170.

Ribeiro, M. C., Moore, S. M., Kishi, N., Macklis, J. D., & MacDonald, J. L. (2020). Vitamin D supplementation rescues aberrant NF- κ B pathway activation and partially ameliorates Rett syndrome phenotypes in *Mecp2* mutant mice. *Eneuro*, 7(3).

Richardson, A. J., & Puri, B. K. (2000). The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 63(1-2), 79-87.

Russo, S., Cogliati, F., *Forme atipiche nella Sindrome di Rett: ruolo di CDKL5 e FOXP1*, in "Vivirett" anno XV, n 62, 2012, 19-24.

Santini, A., Cammarata, S. M., Capone, G., Ianaro, A., Tenore, G. C., Pani, L., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. *British journal of clinical pharmacology*, 84(4), 659-672.

Santini, A., & Novellino, E. (2014). Nutraceuticals: Beyond the diet before the drugs. *Current Bioactive Compounds*, 10(1), 1-12.

Santini, A., Tenore, G. C., & Novellino, E. (2017). Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 53-61.

Sarajlija, A., Djuric, M., Tepavcevic, D. K., Grkovic, S., & Djordjevic, M. (2013). Vitamin D deficiency in Serbian patients with Rett syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), E1972-E1978.

Sarris, J., Murphy, J., Mischoulon, D., Papakostas, G. I., Fava, M., Berk, M., & Ng, C. H. (2016). Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *American Journal of Psychiatry*, 173(6), 575-587.

Sawazaki, S., Hamazaki, T., Yazawa, K., & Kobayashi, M. (1999). The effect of docosahexaenoic acid on plasma catecholamine concentrations and glucose tolerance during long-lasting psychological stress: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 45(5), 655-665.

Signorini, C., De Felice, C., Leoncini, S., Durand, T., Galano, J. M., Cortelazzo, A., ... & Hayek, J. (2014). Altered erythrocyte membrane fatty acid profile in typical Rett syndrome: effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 91(5), 183-193.

Simonsohn, B. (2015). *Il potere dei semi di chia: 111 ricette per curarsi a tavola*. Edizioni Lswr.

Siscovick, D. S., Barringer, T. A., Fretts, A. M., Wu, J. H., Lichtenstein, A. H., Costello, R. B., ... & Mozaffarian, D. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, *135*(15), e867-e884.

Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annual review of food science and technology*, *9*(1), 345-381.

Simopoulos, A.P., Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 60, Issue 9, 2006, Pages 502-507, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.07.080>

Spector, A. A., & Kim, H. Y. (2015). Discovery of essential fatty acids. *Journal of lipid research*, *56*(1), 11-21.

Stevens, L. J., Zentall, S. S., Abate, M. L., Kuczek, T., & Burges, J. R. (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiology & Behavior*, *59*(4-5), 915-920.

Stevens, L., Zhang, W., Peck, L., Kuczek, T., Grevstad, N., Mahon, A., ... & Burgess, J. R. (2003). EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, *38*(10), 1007-1021.

Swanson, D., Block, R., & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in nutrition*, *3*(1), 1-7.

Taghizadeh, M., Jamilian, M., Mazloomi, M., Sanami, M., & Asemi, Z. (2016). A randomized-controlled clinical trial investigating the effect of omega-3 fatty acids and

vitamin E co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes. *Journal of clinical lipidology*, 10(2), 386-393.

Taber, D. F., & Roberts II, L. J. (2005). Nomenclature systems for the neuroprostanes and for the neurofurans. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 78(1-4), 14-18.

Testino, G., Ancarani, O., & Sumberaz, A. (2010). Promozione della salute attraverso l'uso di acidi grassi essenziali omega-3 e astaxantina: recenti evidenze. *Recenti Progressi in Medicina*, 101(4), 145.

Trapani, G. (2025). *LA NUTRACEUTICA NELLA PRATICA CLINICA*, integrazione e prevenzione. Tecniche Nuove, Milano.

Wang, J.; Tian, T.; Li, X.; Zhang, Y. Noncoding RNAs Emerging as Drugs or Drug Targets: Their Chemical Modification, Bio-Conjugation and Intracellular Regulation. *Molecules* **2022**, 27,6717.<https://doi.org/10.3390/molecules27196717>

Wang, T., Zhang, X., Zhou, N., Shen, Y., Li, B., Chen, B. E., & Li, X. (2023). Association Between Omega-3 Fatty Acid Intake and Dyslipidemia: A Continuous Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, 12(11), e029512.

Watanabe, Y., & Tatsuno, I. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(8), 865-873.

Weiss, L. A., Barrett-Connor, E., & von Mühlen, D. (2005). Ratio of n–6 to n–3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *The American journal of clinical nutrition*, 81(4), 934-938.

Yogitha, P. S., Suchitra, M. R., & Parthasarathy, S. (2024). Therapeutic Role of Nutraceuticals in Ameliorating Neurodevelopmental Disorders: A Focus on Autism Spectrum Disorder (ASD)—State of art Review. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 12(3), 959-976.

Yaqoob, P., & Calder, P. C. (2007). Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *British Journal of Nutrition*, 98(S1), S41-S45.

Zhang, X., Ritonja, J. A., Zhou, N., Chen, B. E., & Li, X. (2022). Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 11(11), e025071.

Sitografia

[Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 and Online Materials | Dietary Guidelines for Americans](#)

[F4- Neuroprostani plasmatici e relazione genotipo-fenotipo nella Sindrome di Rett](#)

[Food-Based Dietary Guidelines recommendations for nuts and seeds | Knowledge for policy](#)

[Food and Feed Information Portal Database | FIP](#)

[Forme atipiche nella sindrome di Rett: ruolo di CDKL5 e FOXP1](#)

[Frontiers | An overview of natural products that modulate the expression of non-coding RNAs involved in oxidative stress and inflammation-associated disorders](#)

[Frontiers | MeCP2: The Genetic Driver of Rett Syndrome Epigenetics](#)

[GIFF4_2014_03_Pirillo_ras.pdf](#) – Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

<https://doi.org/10.3390/molecules27196717>

<https://www.frontiersin.org/research-topics/43797/the-role-of-medicinal-plants-and-natural-products-in-modulating-oxidative-stress-and-inflammatory-related-disorders-volume>

[ii/magazine?utm_source=copy_link&utm_medium=social&utm_campaign=rt_magazine_share&utm_content=rt43797](https://www.frontiersin.org/magazine?utm_source=copy_link&utm_medium=social&utm_campaign=rt_magazine_share&utm_content=rt43797)

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295061/fr/cdk15-deficiency-disorder-encephalopathie-epileptique-liee-a-cdk15

https://www.researchgate.net/publication/347457332_MeCP2_and_Major_Satellite_Forward_RNA_Cooperate_for_Pericentric_Heterochromatin_Organization

[L_2012136IT.01000101.xml](#) LEX EUROPEA.EU REG EU 432/2012

[Ministero della Salute - Alimenti a fini medici speciali](#)

[Mutazioni nel gene FOXP1 causano la variante congenita della sindrome di Rett](#)

[Nutrizione e integratori nella sindrome di Rett](#)

[Perdita e riacquisto del cammino nella Sindrome di Rett](#)

Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to Methylated DNA [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90610-O](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90610-O)

[Regolamento \(UE\) n. 536/2013 della Commissione, dell'11 giugno 2013, che modifica il regolamento \(UE\) n. 432/2012 relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini](#)
[Testo rilevante ai fini del SEE](#)

[Rett Syndrome Awareness Month - AAC & Speech Devices from PRC](#)

[Supporting CDKL5](#)

[Tabelle-riassuntive_online.pdf](#)

Ringraziamenti

A conclusione della tesi e di questo secondo percorso universitario, desidero esprimere la mia sincera e profonda gratitudine alle persone che mi hanno accompagnata e seguita in questi anni.

Per me rappresenta un momento di grande soddisfazione e sono felice di poter condividere questo traguardo con coloro che lo hanno reso possibile.

Innanzitutto, un sentito ringraziamento va alla Professoressa Federica Campanelli, mia relatrice, per la sua fiducia, l'incoraggiamento e il prezioso supporto durante la stesura della tesi.

Ringrazio inoltre i professori del mio corso di laurea, la cui presenza e il costante sostegno hanno avuto un impatto significativo sulla mia formazione.

Infine, ringrazio la mia famiglia, mio marito Andrea e mia figlia Sara, per il loro incessante supporto, la loro comprensione e la pazienza dimostrata in questi anni. La loro presenza mi ha dato la forza e la motivazione necessarie per affrontare ogni sfida.

“Un traguardo si raggiunge senza fretta, ma anche senza sosta” (Goethe)