Artículo de Revisión / Review Article

Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora

Neuroprotective effects of arachidonic and docosahexaenoic acid in the extreme stages of life: An integrative view

RESUMEN

El estudio focalizado en dilucidar el rol neuroprotector del ARA y del DHA a lo largo del ciclo vital ha cobrado cada vez más interés puesto que se continúan descubriendo mecanismos mediante los cuales estos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) modulan el metabolismo. Tanto el ARA como el DHA se encuentran depositados en los lípidos de las membranas de las células que forman la materia gris y representan aproximadamente el 25% del contenido total de ácidos grasos cerebrales. El ARA y el DHA tienen efectos sobre el crecimiento y la diferenciación neuronal a través de la modulación de las propiedades físicas de la membrana, de la transducción de señales asociada a proteínas G y la modulación de la expresión génica, adquiriendo un rol relevante en la neurogénesis y el desarrollo cerebral. Además, se les atribuye un rol neuroprotector en patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, pudiendo disminuir la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y el estrés oxidativo, expresiones características de estas patologías. La presente revisión analiza y discute acerca del rol del ARA y del DHA en la neuro-protección y en la neurodegeneración a través de una visión integradora. Palabras clave: Ácido araquidónico, Ácido docosahexaenoico, Neuro-protección, Neurodegeneración, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson.

ABSTRACT

The study focused on elucidating the neuro-protective effects of ARA and DHA throughout the life cycle has become of increasingly interest since the continue discovering of mechanisms by which these long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) modulate the metabolism. Both ARA and DHA are deposited into the membrane lipids of the cells that form the gray matter of the brain and represent approximately 25% of the total content of cerebral fatty acids. ARA and DHA have effects on the growth and neuronal differentiation through the modulation of the physical properties of the membrane, the signal transduction associated to G proteins and by the modulation of gene expression, acquiring a relevant role in neurogenesis and

Paula Orellana¹, Rodrigo Valenzuela^{1,2},
Alfonso Valenzuela², Gladys Morales P.^{3,4}

¹ Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.

² Laboratorio de lípidos y Antioxidantes.
Instituto de Nutrición y Alimentos (INTA).
Universidad de Chile.

³ Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina.
Universidad de La Frontera,
Temuco, Chile.

⁴ Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina.
Universidad de La Frontera,
Temuco, Chile.

Dirigir correspondencia a: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Este trabajo fue recibido el 11 de julio de 2017.
Aceptado con modificaciones: 02 de noviembre de 2017.
Aceptado para ser publicado: 18 de diciembre de 2017.

brain development. In addition, it is attributed to these fatty acids a neuro-protective role in neurodegenerative pathologies such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease by decreasing the mitochondrial dysfunction, neuroinflammation and oxidative stress, characteristic of these pathologies. This review analyzes and discusses the role of ARA and DHA in neuro-protection and neuro-degeneration through an integrative vision.

Keywords: Arachidonic acid, Docosahexaenoic acid, Neuro-protection, Neuro-degeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años ha aumentado el interés y la investigación científica focalizada en dilucidar el rol que ejercen los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-6 y n-3 (AGPICL n-6 y n-3) en el desarrollo neural y en la prevención del envejecimiento y de la neurodegeneración¹. El 60% del peso seco del cerebro de los mamíferos corresponde a lípidos, en su mayoría fosfolípidos¹. Para un adecuado crecimiento y desarrollo cerebral se requieren tanto AGPICL n-6 como n-3; específicamente ácido araquidónico (ARA, C20: 4 n-6,) y ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6 n-3)². Tanto el ARA como el DHA se encuentran depositados en los lípidos de las membranas de las células que forman la materia gris³ y representan aproximadamente el 25% del contenido total de ácidos grasos cerebrales¹.

El ARA es uno de los ácidos grasos más abundantes en el cerebro y es esencial para el crecimiento cerebral⁴. Durante los primeros meses de vida este AGPICL n-6 debe ser aportado preformado en la dieta debido a la baja actividad de las enzimas delta-5 y delta-6 desaturasas, las cuales se encuentran involucradas en formación de ARA durante todo el desarrollo cerebral⁵, lo que genera una baja conversión de ARA a partir de su precursor el ácido linoleico (AL, 18:2 n-6). El ARA ejerce un rol modulador de la señalización y la división celular⁵, además es precursor directo del ácido adrenico (22:4 n-6), necesario para el desarrollo neuronal y el enriquecimiento de los lípidos mielínicos⁶, lo que sugiere un rol fundamental del ARA en el desarrollo del tejido neural⁶.

En línea con lo anterior, se ha descrito un potencial rol protector del ARA en el envejecimiento neuronal a través de la preservación de la fluidez de las membranas de células del hipocampo⁷. En oposición a este efecto, se ha asociado un rol controversial del ARA en la neuroinflamación y en la génesis del daño celular producto de sus derivados metabólicos proinflamatorios⁸ e inducción de la producción de endocannabinoides (2-AG y ANA), los cuales pueden alterar el balance excitatorio/inhibitorio en el cerebro⁹, debido a estas características es que, los endocannabinoides son actualmente un foco de estudio dado que se les atribuye un potencial rol en el origen de enfermedades neuropsiquiátricas^{9,10}. El DHA, por otra parte, representa más del 90% de los AGPICL n-3 en el cerebro¹¹. Puede derivarse de su precursor al ácido alfa linolénico (ALA, 18:3 n-3), el cual se metaboliza a ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y posteriormente a DHA en el organismo, o puede provenir directamente de fuentes dietarias marinas¹. El DHA, se encuentra formando parte de los fosfolípidos de las membranas de las terminales sinápticas, principalmente incorporado en la estructura de los fosfolípidos fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina^{7,12}.

Las propiedades estructurales del DHA, como su longitud de cadena y su alta insaturación (seis dobles enlaces), le otorgan flexibilidad y fluidez a la membrana plasmática neuronal, facilitando la transducción de señales hacia el interior de la célula¹². En el cerebro el DHA participa en el

crecimiento neurítico, migración neuronal, sinaptogénesis y en la plasticidad sináptica¹². El rol del DHA en etapas avanzadas de la vida es también un tema controversial; mientras algunos estudios afirman que la disminución del nivel plasmático de DHA se asocia con envejecimiento cerebral y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tanto en adultos mayores sanos^{13,14} como en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁵ y que las poblaciones que presentan una mayor ingesta de DHA muestran un menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o EA^{16,17}, sin embargo, la suplementación con DHA en pacientes con enfermedad de Alzheimer ya declarada (leve a moderada) no disminuiría la tasa de pérdida cognitiva y funcional¹⁸, abriendo el debate en relación al efecto de la suplementación con DHA, enfocándose más bien a su uso como un nutriente protector frente al daño generado por el envejecimiento cerebral. Por otro lado, se le atribuye al DHA un potencial rol neuroprotector frente a la enfermedad de Parkinson (EP), a través del aumento de la neurotransmisión dopaminérgica y de la prevención de la muerte celular^{19,20}.

Esta revisión se centrará en el rol neuroprotector del ARA y del DHA en las etapas extremas de la vida, con énfasis en la esencialidad de estos AGPICL durante el primer año de vida y su rol en enfermedades asociadas con el envejecimiento y la neurodegeneración en las etapas más avanzadas del ciclo vital.

ARA y DHA en la leche materna

Durante la gestación y los primeros años de vida los seres humanos presentan necesidades nutricionales especiales, las que deben ser cubiertas para asegurar un correcto desarrollo y crecimiento²¹. Las características químicas de la leche humana y su equilibrada composición de nutrientes y aporte de energía, hacen que esta secreción sea la mejor fuente alimentaria para los lactantes²², motivo por el que se utiliza su composición nutricional como modelo para definir ingestas adecuadas de nutrientes durante las fases tempranas del desarrollo en lactantes de 0-2 años²³. Un ejemplo de estos requerimientos ocurre con el ARA, el cual no es considerado un ácido graso esencial para un adulto sano cuya dieta habitual le proporciona cantidades de AL mayores al 2,5% del valor calórico total (VCT)²². Sin embargo, para los lactantes de 0-6 meses el ARA debe ser suministrado en la dieta dentro de un intervalo de 0,2 y 0,3% del VCT, utilizando como criterio de ingesta adecuada la concentración de ARA preformado presente en la leche materna²⁴. Tanto el ARA como el DHA están siempre presentes en la leche humana, aunque en una cantidad variable que es determinada, principalmente, por la alimentación de la madre y el período de lactancia²⁵. Las concentraciones de ARA y de DHA en la leche materna humana se han informado desde la década de 1970²⁶, años después, Brenna et al.²⁴, realizaron una revisión sistemática de 106 estudios de composición de ácidos grasos de la leche materna humana, incluyendo un total de 2.474 mujeres de 33 países, reportando una concentración media respecto al

total de ácidos grasos del $0,47 \pm 0,13\%$ para el ARA y $0,32 \pm 0,22\%$ para el DHA, informando una menor variabilidad en los niveles de ARA de la leche materna en comparación con los niveles de DHA. En línea con lo anterior, Fu et al.²⁷, proporcionaron información sobre 78 estudios de 40 países y de 4.163 muestras de leche materna, reportando niveles medios de ARA y DHA de $0,37 \pm 0,11\%$ y $0,55 \pm 0,14\%$ respectivamente. Ambos estudios muestran que el contenido de ARA de la leche materna tiene menor variabilidad en comparación con el DHA.

Esto se debería, en parte, a que aproximadamente el 90% del ARA presente en la grasa láctea materna no se deriva de la dieta, sino de las reservas corporales maternas²⁸, no así el contenido de DHA, que tiene directa relación con el consumo dietético de la madre y por lo tanto del mayor o menor acceso a alimentos que son fuente de AGPICL n-3^{25,27}. La estabilidad en los niveles de ARA en la leche humana cobra un sentido biológico importante cuando se proporciona ARA preformado a los lactantes, quienes no lo pueden obtener por síntesis de novo, o bien porque su síntesis a partir del precursor AL es insuficiente debido a la baja actividad de las enzimas desaturasas⁴. Se estima que durante la primera mitad del primer año de vida del lactante la madre suministra a través de la lactancia alrededor de 3,9 kg de lípidos totales, equivalentes a 35.000 kcal²⁶, estimación basada en una ingesta media de lípidos del lactante de 21,42 g/día y que aporta 190 mg/día de ARA y 130 mg/día de DHA y un consumo promedio de 850 ml/día de leche²⁹.

ARA y DHA en el desarrollo cerebral

El desarrollo del cerebro humano comienza con la formación del tubo neural primitivo durante las primeras 4 semanas de gestación, luego a las 5-18 semanas se da paso a la proliferación y diferenciación celular de neuronas y glías (astrocitos y oligo-dendrocitos, principalmente)³⁰ proceso en el que se llegan a formar 200 mil neuronas por minuto³⁰. Paralelo a este evento ocurre la migración neuronal, actividad donde las células gliales actúan como estructuras auxiliares que guían a las neuronas en su migración hacia las zonas periféricas del cerebro en formación, definiendo su futura funcionalidad según el lugar de posicionamiento³¹. Con el fin de cuantificar el crecimiento del cerebro humano, Dobbing y Sands, 1973³² analizaron 139 cerebros humanos completos con edades entre 10 semanas de gestación hasta los 7 años de vida y 9 cerebros adultos, informando que en el período comprendido entre las 10 a 18 semanas de gestación ocurre la mayor proliferación de células neuronales, pudiendo alcanzar, incluso los niveles que se tendrán en edades adultas. Manuela Martínez et al., 1992³³ demostraron que durante el último trimestre del embarazo y los primeros dos años de vida se produce una rápida acumulación tanto del ARA como del DHA en el cerebro en desarrollo. En línea con lo anterior, un estudio más reciente realizado por Remko K et al., 2011³⁴ determinó que los lactantes occidentales acumulan ácidos grasos en

el cerebro en el orden AA> DHA>LA en todas las etapas durante el embarazo, alcanzando la mayor tasa de acreción durante las últimas 5 semanas de gestación. La materia gris del cerebro, que es donde se acumula la mayor cantidad de DHA, aumenta en volumen hasta los 5 años de edad^{32,33}. Actualmente se sabe que el 60-65% de los lípidos totales del cerebro adulto corresponden a AGPICL, donde el 85% del total de ácidos grasos está constituido por el DHA (35-40%) y el ARA (40-50%)^{33,34}.

ARA y DHA en el desarrollo y función neuronal

El ARA y el DHA pueden modular la función neuronal influyendo sobre: i) las propiedades físicas de la membrana, incluyendo efectos sobre los canales iónicos y el transporte vesicular de endo/exocitosis y de las proteínas ligadas a la membrana³⁵; ii) la transducción de señales, mediante la modulación de sistemas de segundos mensajeros mediados por proteínas G³⁵ y; iii) en la modulación de la expresión génica, mediante la unión directa a factores de transcripción o a través de la regulación de las cascadas de señalización por eicosanoides³⁶. De esta forma el ARA y el DHA adquieren un rol relevante en el metabolismo, crecimiento y diferenciación neuronal (Figura 1). El ARA es un precursor inmediato del ácido adrenico (22: 4 n-6), el cual se encuentra en grandes cantidades en los lípidos mielínicos, especialmente en la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilcolina (FC)³³, lo que sugiere un rol fundamental del ARA en el desarrollo del tejido neural³³. La conversión del ARA en ácido adrenico puede representar un importante medio para satisfacer la alta demanda de ácido adrenico a nivel cerebral, el que es esencial para el desarrollo neuronal y el enriquecimiento de lípidos mielínicos^{1,33}. Al respecto, Wijendran et al., 2002⁶ investigaron la utilización de ARA preformado y su metabolismo *in vivo* en babuinos recién nacidos usando una única dosis oral de ARA marcado con C13, informando que el 79% - 93% del ARA consumido se acumula como lípido de membrana y que aproximadamente el 5% al 16% del ARA se transforma en ácido adrenico. Otra función del ARA a nivel cerebral tiene directa relación con los niveles de FC³⁷. Algunas bicapas lipídicas intracelulares incluyen FC y ARA (ARA-FC) formándose una estructura que desempeña un rol de segundo mensajero y que participa en la potenciación a largo plazo de las sinapsis en la región CA1 del hipocampo³⁷. Se ha descrito, además, que el ARA libre puede activar proteínas quinasas y canales iónicos e inhibir el reciclaje de neurotransmisores, contribuyendo así a una mejor función de la transmisión sináptica⁵. Adicionalmente al rol del ARA en la modulación de la excitabilidad neuronal, el ácido graso es también esencial para el desarrollo neuronal, ya que es el responsable directo de la activación de la syntaxina-3, una proteína de la membrana plasmática involucrada en el crecimiento y la reparación de las neuritas, proceso esencial en la neurogénesis y en la transmisión sináptica³⁸.

Figura 1. Origen del ARA y DHA para su posterior participación en el desarrollo neurológico y cerebral.

El DHA se encuentra principalmente formando parte de los fosfolípidos de membrana en la sustancia gris cerebral, esterificado a la fosfatidil-etanolamina, fosfatidilcolina y fosfatidilserina de las membranas mielínicas^{5,12} y constituye el 35% de los ácidos grasos totales en las membranas sinápticas^{3,33}. Las propiedades estructurales del DHA, como lo son la longitud de su cadena y sus seis dobles enlaces, le otorgan flexibilidad y fluidez a la membrana plasmática neuronal facilitando la transducción de señales hacia el interior de la célula¹², favoreciendo el movimiento de receptores, proteínas G, canales iónicos³⁹, enzimas³⁹ y neuroreceptores, aumentando la eficiencia de la transducción de señales^{13,39}. En relación a la expresión génica, el DHA puede modular genes relacionados con la generación de energía en las neuronas involucradas en el funcionamiento de la cadena respiratoria y la síntesis de ATP⁴⁰. Si bien es conocido que el DHA mejora las funciones cognitivas, el mecanismo molecular subyacente sigue siendo poco claro. Existen trabajos en la literatura que reportan efectos controversiales respecto a la suplementación con DHA, al respecto, Pan JP y colaboradores en el año 2015⁴¹, informaron un aumento del riesgo de deterioro de la memoria en

ratones suplementados con dosis de 600 mg/kg/d de DHA. Sin embargo, en animales con dosis menores DHA (150 ó 300 mg/kg/d) se observaron mejoraron significativamente en aprendizaje y la memoria, resultados que permiten proyectar estudios respecto a las dosis necesarias para lograr efectos neuroprotectores⁴¹. Esta disparidad en estos resultados pueden tener como explicación la interacción existente entre el sistema endocanabinoide con derivados del DHA^{9,40,41}. Al respecto, el sistema endocanabinoide ejerce un rol sobre la cognición mediante la regulación de vías de transmisión sinápticas y plasticidad neuronal^{9,40,41} y se ha descrito en la literatura que cuando existe deficiencia de DHA aumentan los niveles de endocannabinoides a nivel cerebral, mientras que, cuando existe un exceso de DHA ocurre el efecto contrario⁴². Lo cual podría deberse a que en los casos de deficiencia de DHA la actividad de los receptores de endocannabinoides está crónicamente elevada⁴³. Estos hallazgos reafirman la necesidad de mantener un consumo según las recomendaciones internacionales (250-500 mg/día EPA + DHA) en humanos sanos²³, ya que, tanto la deficiencia como la suplementación excesiva de DHA podría alterar los niveles de endocannabinoides

cerebrales teniendo efectos adversos sobre la cognición y plasticidad neuronal^{42,43}.

En relación al desarrollo cerebral y habilidades cognitivas, Collins y colaboradores el año 2014 reportaron que la suplementación con DHA en recién nacidos prematuros <33 semanas gestacionales (SG) suplementados con una dosis de DHA de aproximadamente del 1% de ácidos grasos totales vs una dosis del 0,35% hasta las 40 SG de edad corregida no generó beneficios significativos en el coeficiente intelectual, atención, función ejecutiva, comportamiento, habilidades visuales-espaciales de percepción, progreso educativo ni calidad de vida a los 7 años de edad corregida, incluso más, los padres reportaron una función ejecutiva más pobre y más problemas de comportamiento en las niñas del grupo de alta suplementación de DHA⁴⁴. Resultados similares obtuvieron Makrides et al., 2009⁴⁵ donde una suplementación con DHA correspondiente al 1% de los ácidos grasos totales en la vida temprana no aumentó el índice de desarrollo mental de los prematuros con <33 SG. Sin embargo, reportaron una diferencia respecto al trabajo de Collins et al., 2014⁴⁴, ya que, informaron una mejoría en el índice de desarrollo mental de las niñas luego de la suplementación. Esta diferencia se puede deber a en el trabajo de Collins et al., 2014⁴⁴ las niñas se dieron cuenta que estaban siendo suplementadas por lo que podría estar influyendo una mayor expectativa por parte de los padres al momento de contestar la encuesta producto del conocimiento de la suplementación que estaban recibiendo sus hijas. Para dilucidar estas controversias hacen falta más estudios en esta línea para comprobar si existe algún efecto adverso de la suplementación con DHA en la primera infancia.

ARA y DHA en la neuroprotección

El envejecimiento es un proceso normal del ciclo vital y su progresión suele ir acompañada de la disminución de un amplio rango de funciones en el organismo entre ellas, la función cognitiva, marcada por la disminución de la densidad sináptica, la disminución de la supervivencia neuronal y la pérdida del volumen de la sustancia gris y blanca⁴⁶. La alteración del metabolismo lipídico es un proceso que también se encuentra documentado en el envejecimiento y se asocia con la disfunción de la fluidez y la actividad de los microdominios (o balsas, "rafts") de las membranas⁴⁶, generando una actividad cerebral anormal que potencialmente puede conducir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas^{40,46}. Entre los factores que contribuyen al deterioro cognitivo temprano se encuentran las enfermedades relacionadas con estilos de vida poco saludables y que derivan del síndrome metabólico⁴⁰. Entre ellas, destacan la aterosclerosis y la hipertensión, donde se produce una alteración del flujo sanguíneo que genera hipoperfusión y disfunción vascular, provocando alteraciones de la barrera hematoencefálica, lo que desencadena procesos neurodegenerativos que conducen al deterioro cognitivo y, en última instancia, al desarrollo de EA⁴⁶.

Las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad más frecuentes son la EA y la EP⁴⁶. Si bien, difieren en la etiopatogenia y características clínicas, comparten mecanismos de daño comunes, como la disfunción mitocondrial⁴⁷, la neuroinflamación y el estrés oxidativo⁴⁸. La EA es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes y se caracteriza con el desarrollo de demencia, pérdida de memoria y deterioro cognitivo, alteraciones que se exacerban en el envejecimiento⁴⁸. Según informa el World Alzheimer Report 2016, 47 millones de personas viven con demencia en todo el mundo y se estima que este número aumentará a más de 132 millones en 2050⁴⁹. La etiopatogenia de la EA aún no ha sido completamente resuelta. Sin embargo, se sabe que los mecanismos que desencadenan la patología tienen relación con: i) bajos niveles de acetilcolina⁵⁰; ii) agregación de péptidos β -amiloides (A β) insolubles en las placas neuríticas, producto de un procesamiento anómalo de la proteína precursora amiloidea (PPA)⁵⁰; iii) hiperfosforilación de la proteína Tau asociada a los microtúbulos, produciendo la acumulación intraneuronal de ovillos neurofibrilares de proteína tau⁵¹ y; iv) estrés oxidativo, conducente a inflamación, toxicidad sináptica y acumulación de inclusiones intraneuronales⁵¹. En cuanto a sus características clínicas, la EA es una enfermedad de lenta progresión y en su evolución pueden reconocerse 3 etapas; la primera se caracteriza por las fallas de la memoria; en la segunda se agregan trastornos del lenguaje, apraxias y síndrome de Gertsman (agrafia y agnosia); y en la tercera etapa el paciente queda físicamente incapacitado y postrado⁵².

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la EA afectando al 2-3% de la población ≥ 65 años de edad⁵³. La etiopatogenia de la enfermedad incluye: i) agregación intracelular de α -sinucleína provocando la formación de cuerpos de Lewy⁴⁸; ii) pérdida neuronal de la sustancia nigra pars compacta (SNpc) que conduce a un marcado déficit de dopamina estriatal⁵³; iii) disfunción mitocondrial, producto de defectos en la actividad y mal ensamblaje del complejo I de la cadena transportadora de electrones mitocondrial⁵⁴ (la inhibición del complejo mitocondrial I induce específicamente la muerte celular neuronal en la SNpc conduciendo a la disminución dopaminérgica); iv) estrés oxidativo⁵³ y; v) neuroinflamación⁵⁵. El cuadro clínico se caracteriza por alteraciones motoras debidas a la progresiva neurodegeneración dopaminérgica nigroestriada que ocurre en forma paralela a la disminución de los niveles de dopamina estriatal, sinapsis dopaminérgicas y de la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas espinosas medias del estriado⁵⁶.

DHA dietario en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson

Se han descrito varios mecanismos por los cuales el DHA ejercería un efecto neuroprotector en la EA. El DHA puede activar a la sinapsina-1, proteína que promueve la sinapsis en las neuronas glutamatérgicas excitatorias del hipocampo, contribuyendo así a la plasticidad sináptica y

mejorando la función cognitiva⁵⁷. Además, la sinapsina-1 se encuentra implicada en la liberación de neurotransmisores, elongación axonal y mantención de contactos sinápticos⁵⁸, cuya síntesis y fosforilación están determinadas por el factor neurotrófico cerebral (FNC) el cual es aumentado por el DHA, facilitando la transmisión sináptica⁵⁷. Otro efecto neuroprotector del DHA es su acción inhibitoria de la fosforilación de la proteína Tau, previniendo así la acumulación intraneuronal de los ovillos neurofibrilares característicos de la EA⁵⁸. Además, el DHA puede reducir la carga de A β evitando su acumulación⁵⁸ y formación⁵⁹ previniendo de esta forma la toxicidad producida por la formación de A β , previniendo la apoptosis neuronal⁶⁰. Otro punto relevante es la asociación del DHA con el efecto antiinflamatorio a través de la producción de resolvinas que evitan el daño adyacente al estado inflamatorio⁶¹ (Figura 2).

En la EP el DHA se ha relacionado con el mantenimiento de la homeostasis sináptica y la actividad neuronal mediante la modulación de la expresión de las proteínas nucleares α -sinucleínas⁴⁶. El DHA, además, produce un aumento en la expresión de los factores tróficos cerebrales⁶², entre ellos el factor neurotrófico derivado de las células gliales

(FNDG)⁶², contribuyendo a la prevención de la aparición temprana de patologías neurodegenerativas^{61,62}. El FNDG ejerce un efecto protector sobre la lesión dopaminérgica en la sustancia nigra, mediante la promoción de las vías antiinflamatorias ligadas a la inhibición del factor nuclear κ B (NF κ B)⁶². Se ha demostrado, tanto en humanos⁶³ como en un modelo de ratón para EP, que la administración oral de DHA aumenta la neurotransmisión dopaminérgica, la formación de membrana la sináptica y la densidad de las espinas dendríticas, previniendo así la muerte neuronal⁶¹ y los síntomas motores, como las alteraciones del equilibrio y el deterioro de la coordinación motora y no motora en la EP⁶⁴. Incluso, se han demostrado efectos beneficiosos de intervenciones con DHA cuando el ácido graso es administrado después del desarrollo completo de los síntomas de la EP en humanos⁶⁵, efecto contrario a la acción del fármaco más utilizado en el tratamiento de la EP; la L-dopa, que compensa la pérdida de células dopaminérgicas al mejorar la síntesis de dopamina en los terminales sinápticos⁵³, pero que no previene la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y no tiene efectos sobre los síntomas no motores, los cuales son determinantes en la calidad de vida de los pacientes⁶⁵.

Figura 2. Hipótesis sobre el efecto neuroprotector del AA y del DHA en la enfermedad de Alzheimer (EA) y de Parkinson (EP).

ARA dietario en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson

Contrario al DHA, el rol del ARA en las patologías neurodegenerativas como la EA y la EP no se encuentra suficientemente descrito en la literatura. Se han realizado algunos estudios sobre el efecto de las dietas enriquecidas con ARA en modelos de EA en ratón, encontrándose que estas dietas pueden prevenir la disfunción cognitiva producida por el procesamiento anómalo de PPA, contribuyendo a la reducción de la formación de A β insolubles en las placas neuríticas⁶⁶. E relación a la neuroinflamación característica de la EA, se encuentra ampliamente documentado en la literatura que los pacientes con EA sobreexpresan la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) en la corteza y el hipocampo⁸ aumentando formación de las prostaglandinas proinflamatorias PGD2 y PGE2⁸. Si bien el ARA es un sustrato de la COX-2⁴⁸, actualmente no hay evidencia suficiente que relacione el ARA dietario con la aparición de neuroinflamación⁶⁷. En cuanto a la función sináptica, estudios en ratones indican que el ARA aportado en la dieta ejerce efectos positivos sobre la cognición y la plasticidad sináptica en el envejecimiento de los animales⁶⁸, con lo cual se establece una relación positiva entre las habilidades de memoria espacial y el contenido de ARA en el hipocampo⁶⁸. Un estudio realizado en humanos por Kotania S et al., 2006⁶⁹ informó que la suplementación de 240 mg/día de ARA más DHA produjo una mejoría significativa de la memoria inmediata y de la puntuación de atención en los grupos con disfunción cognitiva leve y lesiones cerebrales orgánicas, aunque sin diferencia en el grupo con EA. Un posible mecanismo que explicaría este efecto, propone que el ARA actuaría a nivel post-sináptico mediante la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica y la ampliación de esta y a nivel pre-sináptico, ejercería una modulación directa de los canales de potasio dependientes de voltaje y estimularía la exocitosis de neurotransmisores⁽⁷⁰⁾.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha progresado de forma sustancial en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al efecto neuroprotector del ARA y del DHA en las etapas extremas del ciclo vital. Es ampliamente aceptada la importancia nutricional y fisiológica del ARA y del DHA durante los primeros meses de vida, ya que estos AGPICL ejercen un rol fundamental en el desarrollo neural. Siendo importante tener presente que si bien el consumo de DHA tiene beneficios neuroprotectores, la ingesta en exceso, por sobre las dosis recomendadas puede conducir a la pérdida de la homeostasis neuronal y conllevar al deterioro cognitivo mediante la interacción con el sistema endocanabinoide. Por otro lado, en etapas avanzadas del ciclo vital el rol del DHA y de ARA en humanos con EA o EP sigue siendo controversial, la información disponible actualmente sugiere orientar la atención de la investigación hacia la comprensión del rol de estos ácidos grasos en el envejecimiento y en las patologías neurodegenerativas.

Siendo un desafío pendiente la determinación de la relación dosis-respuesta para el DHA en tratamientos en humanos con EA o EP, ya que, el DHA podría ser una alternativa natural y complementaria al tratamiento farmacológico de estas patologías, dado que es un agonista selectivo y prometedor aliado en la prevención del envejecimiento cerebral prematuro y sus patologías asociadas (particularmente el deterioro cognitivo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Echeverría F, Valenzuela R, Catalina Hernandez-Rodas M, Valenzuela A. Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017; 124: 1-10.
2. Crawford MA, Sinclair AJ. Lipids, Malnutrition & the Developing Brain. *A Ciba Foundation Symposium; Amsterdam, The Netherlands: 1971. Nutritional influences in the evolution of mammalian brain; pp. 267-292.*
3. Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 2008; 1237: 35-43.
4. Pawlosky RJ. n-6 fatty acid metabolism in the newborn infant: is linoleic acid sufficient to meet the demand for arachidonic acid? *Oilseeds Fats, Crops Lipids* 2007; 14: 159-163.
5. Brenna JT, Diau GY. The influence of dietary docosahexaenoic acid and arachidonic acid on central nervous system polyunsaturated fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 2007; 77: 247-250.
6. Wijendran V, Lawrence P, Diau GY, Boehm G, Nathanielsz PW, Brenna JT. Significant utilization of dietary arachidonic acid is for brain adrenic acid in baboon neonates. *J. Lipid Res* 2002; 43: 762-76.
7. Latham CF, Osborne SL, Cryle MJ, Meunier FA. Arachidonic acid potentiates exocytosis and allows neuronal SNARE complex to interact with Munc18a. *J. Neurochem* 2007; 100(6): 1543-1554.
8. Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Lida M, et al. Altered expression of COX-2 in subdivisions of the hippocampus during aging and in Alzheimer's disease: the Hisayama Study Dement. *Geriatr. Cogn. Disord* 2007; 23(6): 423-431.
9. Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology* 2017; 124: 13-24.
10. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto-dani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*. 2012; 76(1): 70-81.
11. Weiser M, Butt C, Mohajeri M. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients* 2016; 8(2): 99.
12. Gawrisch K, Eldho N, Holte L. The structure of DHA in phospholipid membranes. *Lipids* 2003; 38: 445-452.
13. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. The EVA study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 803-808.
14. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1103-1111.
15. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1545-1550.
16. Noel K, Hoffman J, Ellis L, Yurko-Mauro K, Cella C, Sercus B,

- et al. DHA and cognitive function in the elderly: a systematic review of the literature. *Res Pract Alzheimer's Dis* 2006; 11: 381-387.
17. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(7): 940-946.
18. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304(17): 1903-1911.
19. Ozkan A, Parlak H, Tanriover G, Dilmac S, Ulker SN, Birsen L, Agar A. The protective mechanism of docosahexaenoic acid in mouse model of Parkinson: The role of hemoxygenase. *Neurochem Int* 2016; 101: 110-119.
20. Mori MA, Delattre AM, Carabelli B, Pudell C, Bortolanza M, Staziaki PV. Neuroprotective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the 6-OHDA model of Parkinson's disease is mediated by a reduction of inducible nitric oxide synthase. *Nutr Neurosci* 2017; 21: 1-11.
21. World Health Organization 2002. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562110/en/>
22. Forsyth S, Gautier S, Salem N. The importance of dietary DHA and ARA in early life: a public health perspective. *Proc Nutr Soc* 2017; 13: 1-6.
23. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Fats and fatty acids in human nutrition, Paper 91. 2008.
24. Brenna JT, Varamini B, Jensen RC, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6): 1457-1464.
25. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab* 2016; 69(2): 28-40.
26. Hall B. Uniformity of human milk. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 304-312.
27. Fu Y, Liu X, Zhou B et al. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human. *Public Health Nutr* 2016; 19(15): 2675-2687.
28. Del Prado M, Villalpando S, Elizondo A, Rodriguez M, Demmelmair H, Koletzko B. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am. J. Clin. Nutr* 2001; 74: 242-247.
29. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 250-256.
30. Yamaguchi Y, Miura M. How to form and close the brain: insight into the mechanism of cranial neural tube closure in mammals. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(17): 3171-3186.
31. Frisen J, Johansson CB, Lothian C, Lendhal U. Central nervous system stem cells in the embryo and adult. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 935-945.
32. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain *Arch. Dis. Child* 1973; 48: 757-767.
33. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J. Pediatr* 1992; 120: S129-S138.
34. Remko K, Martine L, Pieter O, Rudi B. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid contents and accretion rates. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2012; 89: 13-20.
35. Jumpsen J & Clandinin MT. Brain Development: Relationship to Dietary Lipid and Lipid Metabolism. *Brain development: relationship to dietary lipid and lipid metabolism*. 1995; 119: 28.
36. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annual Review of Nutrition* 1999; 19: 63-90.
37. Hsieh AT, Anthony JC, Diersen-Schade DA, Rumsey SC, Lawrence P, Brenna J.T. The influence of moderate and high dietary long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on baboon neonate tissue fatty acids. *Pediatr Res* 2007; 61: 537-545.
38. Darios F., Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature* 2006; 440: 813-817.
39. Litman BJ, Mitchell DC. A role for phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function *Lipids* 1996; 31: 193-197.
40. Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, et al. Metabolic syndrome: a brain disease *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90: 1171-1183.
41. Pan JP, Zhang HQ, Wei-Wang, Guo YF, Na-Xiao, Cao XH. Some subtypes of endocannabinoid/endovanilloid receptors mediate docosahexaenoic acid-induced enhanced spatial memory in rats. *Brain Res* 2011; 1412: 18-27.
42. Berger A, et al. Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acyl ethanolamines in piglets. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 6402-6406.
43. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci* 2001; 14: 345-350.
44. Collins CT, Gibson RA, Anderson PJ, McPhee AJ, Sullivan TR, Gould JF. Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: a follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5(3): e007314.
45. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, Willson K, Ryan P. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(2): 175-182.
46. Marin R, Fabelo N, Fernández-Echevarría C, Canerina-Amaro A, Rodríguez-Barreto D, Quinto-Aleman D, Mesa-Herrera F, Díaz M. Lipid raft alterations in aged-associated neuropathologies. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13(9): 973-984.
47. Camilleri A, Vassallo N. The centrality of mitochondria in the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(7): 591-602.
48. Xie A, Gao J, Xu L, Meng D. Shared mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 648-740.
49. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer's report 2016, the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2016.
50. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal *J. Neurochem* 2009; 110: 1129-1134.
51. Talsma VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1961-1969.
52. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer's report 2015, the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015.
53. Przedboraki S. The two-century journey of Parkinson disease

- research *Nature Reviews Neuroscience* 2017; 18: 251-259.
54. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; 139: 216-231.
 55. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 2016; 353(6301): 777-783.
 56. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
 57. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009; 81: 213-221.
 58. Lim C, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A Diet Enriched with the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid Burden in an Aged Alzheimer Mouse Model. *Journal of Neuroscience* 2005; 25(12): 3032-3040.
 59. Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JC. Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and alpha-secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int* 2011; 58(3): 321-329.
 60. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Sugioka K, Yamasaki H, Fujii Y, Ishibashi Y, Oka J, Shido O. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 2002; 81(5): 1084-1091.
 61. Wang X, Hjorth E, Vedin I, Eriksdotter M, Freund-Levi I, Wahlund L, et al. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegaAD study. *J Lipid Res* 2015; 56(3): 674-681.
 62. Heras-Sandoval D, Chaverri P, Rojas J. Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 61.
 63. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus I. Nutritional modifiers of aging brain function: use of uridine and other phosphatide precursors to increase formation of brain synapses. *Nutr Rev* 2010; 68(2): 88-101.
 64. Ozsoy O, Seval-Celik Y, Hacioglu G, Yargicoglu P, Demir R, Agar A, Aslan M. The influence and the mechanism of docosahexaenoic acid on a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2011; 59(5): 664-670.
 65. Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015; 8: 92-97.
 66. Hosono T, Nishitsuji K, Nakamura T, Jung CG, Kontani M, Tokuda H, et al. Arachidonic acid diet attenuates brain A β deposition in Tg2576 mice. *Brain Res* 2015; 1613: 92-99.
 67. Mélanie H. Thomasa, Sandra Pelleieuxa, Nicolas Vitaleb, Jean Luc Olivier. Dietary arachidonic acid as a risk factor for age-associated neurodegenerative diseases: Potential mechanisms 2016; 130: 168-177.
 68. Fukaya T, Gondaira T, Kashiya Y, Kotani S, Ishikura Y, Fujikawa S, Kiso Y, Sakakibara M. Arachidonic acid preserves hippocampal neuron membrane fluidity in senescent rats. *Neurobiol Aging* 2007; 28(8): 1179-1186.
 69. Kotania S, Sakaguchia E, Warashinaa S, Matsukawac N, Ishikurad Y, Kisod Y, Sakakibarae M. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction 2006; 56(2): 159-164.
 70. Carta M, Lanore F, Rebola N, Szabo Z, Da Silva SV, Lourenço J, et al. Membrane lipids tune synaptic transmission by direct modulation of presynaptic potassium channels 2014; 81(4): 787-799.