

M. COCCHI, L. TONELLO

Gli acidi grassi delle piastrine: un possibile modello di classificazione del mondo animale?

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 10, N. 1, 58-64, 2008

TITLE

Platelet fatty acids: a model for
the classification of the animal
world?

KEY WORDS

Platelets, fatty acids, brain,
Artificial Neural Network

PAROLE CHIAVE

Piastrine, acidi grassi, cervello,
Reti Neurali Artificiali

DIMORFIPA – Università di
Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Massimo Cocchi
Alma Mater Studiorum
Università di Bologna
DIMORFIPA - Sezione Zootecnia,
Nutrizione e Alimenti - Via Tolara di Sopra,
50 - 40064 Ozzano Emilia (BO)
E-mail: massimo.cocchi@unibo.it

Summary

Recently we have investigated the platelet fatty acid profile in normal and depressive subjects. The data have allowed us to realize a particular Artificial Neural Network, the so called Self Organizing Map (SOM). The SOM has distributed, over a plane, all the subjects investigated, also according to the degree of saturation/unsaturation of the fatty acids identified as markers of the depressive pathology (Palmitic Acid, Linoleic Acid, Arachidonic Acid). In this way it has been possible to distribute all the animals and humans over the Map according to the per cent of the fatty acids (Palmitic Acid, Linoleic Acid, Arachidonic Acid), characteristic of each of the animal species investigated. Because of the peculiar characteristics of the SOM and of the affinity of the platelet with the neuron, we have thought that the SOM could be able to classify also the brains of the different animal species. Because of the low level of the brain Linoleic Acid, all the brain have been classified in the same position of the map, very close to the area of the depressive subjects. Is the brain genetically organized for the risk of depression? Is the brain, in this direction, influenced by the modulation of the fatty acids or by the gene expression of the fatty acids? We don't know the answer, but, it is very strong to think that the fatty acids which make the difference between the normal condition and the depressive condition are figuring the brain in the way we found. In any case we just know that the Major Depression is characterized by the high level of Arachidonic Acid, both, in platelets and brain.

Riassunto

Recentemente abbiamo indagato il profilo degli acidi grassi nelle piastrine. I risultati ottenuti ci hanno consentito di realizzare una particolare Rete Neurale Artificiale, denominata SOM. La SOM ha distribuito, su un piano, tutti i soggetti indagati, in accordo, non solo agli acidi grassi markers (Acido Palmitico, Acido Linoleico, Acido Arachidonico) della patologia depressiva, ma anche in accordo al grado della loro saturazione/insaturazione. In questo modo è stato possibile distribuire tutti gli animali e gli esseri umani sulla mappa in accordo alla percentuale degli acidi grassi markers, caratteristici di ciascuna specie animale investigata. Per le peculiari caratteristiche della SOM e per l'affinità della piastrina con il neurone, ab-

biamo pensato che la SOM poteva essere in grado di classificare anche i cervelli delle differenti specie animali. A causa del costante basso livello di Acido Linoleico, tutti i cervelli sono stati classificati nella medesima posizione sulla mappa, molto vicini all'area dei soggetti depressi. È il cervello geneticamente organizzato per il rischio di depressione? È il cervello, in questa direzione, influenzato dalla modulazione degli acidi grassi o dall'espressione genica degli acidi grassi stessi? Noi non conosciamo ancora la risposta finale, tuttavia, è plausibile che gli acidi grassi facciano la differenza fra la condizione di normalità e di patologia depressiva, configurando il cervello nel modo che abbiamo trovato. In ogni caso si conferma che la Depressione Maggiore è caratterizzata dall'alto livello di Acido Arachidonico, sia nelle piastrine che nel cervello.

Introduzione

Recentemente abbiamo indagato il profilo degli acidi grassi delle piastrine in soggetti normali e depressi (1, 2). I dati rilevati ci hanno consentito di realizzare una Rete Neurale Artificiale di tipo Self Organizing Map (SOM) (3, 4). La SOM ha distribuito su un piano tutti i soggetti separando la popolazione sana da quella malata e realizzando altre 2 aree intermedie a differente densità di sani e patologici. Facendo riferimento agli indici di saturazione relativi agli acidi grassi identificati nella SOM è apparso immediatamente evidente che la stessa rete aveva distribuito i casi in base ad un indice di saturazione relativo agli acidi grassi caratterizzanti la mappatura dei soggetti (Acido Palmitico, Acido Li-

noleico, Acido Arachidonico). Conseguentemente a questa osservazione abbiamo ritenuto di calcolare gli indici di saturazione di tutti i casi studiati e di osservare la loro distribuzione nel piano della SOM. La distribuzione ha confortato per il rilievo che la condizione patologica e di normalità erano fortemente correlate al livello degli indici di saturazione calcolati ed in accordo con quanto sostenuto dalla letteratura internazionale (5-7). Sulla base dei risultati ottenuti in questa prima fase sperimentale si è ipotizzato che la SOM realizzata sui dati delle piastrine, avendo queste un'altissima affinità con le cellule neuronali (8), potesse consentire di esprimere considerazioni anche per il cervello. In pratica, abbiamo ritenuto che sarebbe stato possibile identificare nella SOM le

coordinate dei cervelli delle diverse specie animali.

La SOM per la Depressione: ADAM

L'indagine condotta su 144 soggetti: 60 Normali (età media di 33.97, DS±12.40) contro 84 (età media di 60.21, DS±12.27) con diagnosi clinica di Depressione Maggiore) ha portato alla realizzazione di una Mappa di classificazione come riportato nelle figure 1 e 2.

Su questa prima classificazione e sulla considerazione che i 3 acidi grassi, identificativi della condizione patologica (Acido Palmitico, Acido Linoleico ed Acido Arachidonico) rappresentavano la maggioranza degli acidi grassi di membrana, abbiamo indagato altri gruppi di individui dalle caratteristiche più diverse. Abbiamo riscontrato

Figura 1 - Mappatura di tutti i soggetti secondo la SOM. Nella figura i soggetti patologici sono rappresentati in colore rosso e quelli non patologici in colore verde

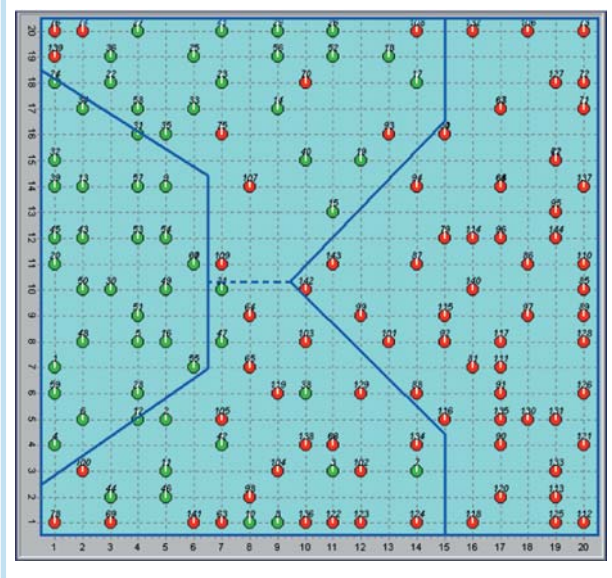


Figura 2 - Classificazione delle diverse aree della mappa

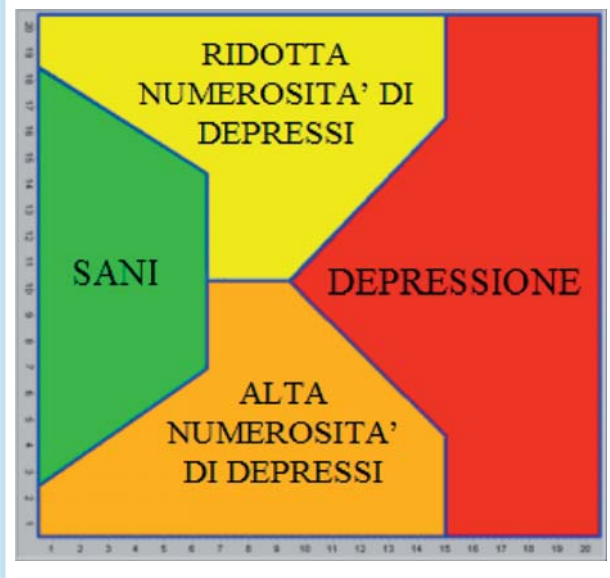


Figura 3 - I diversi valori di B2 espressi in ogni punto della mappa

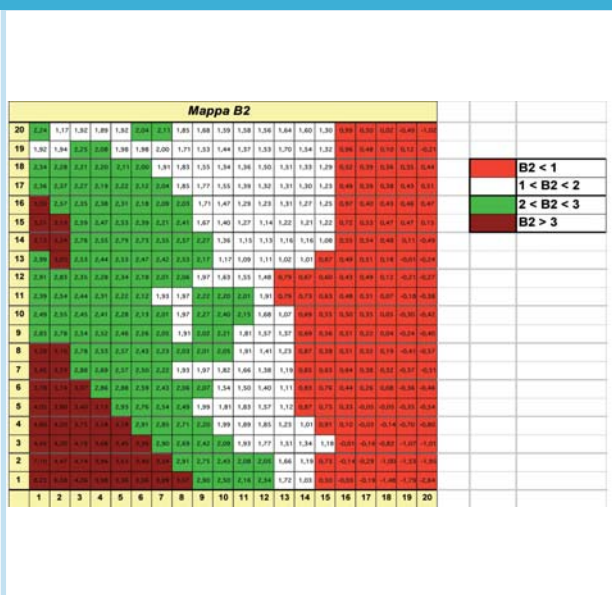


Figura 4 - Rappresentazione grafica per curve di livello dei valori di B2

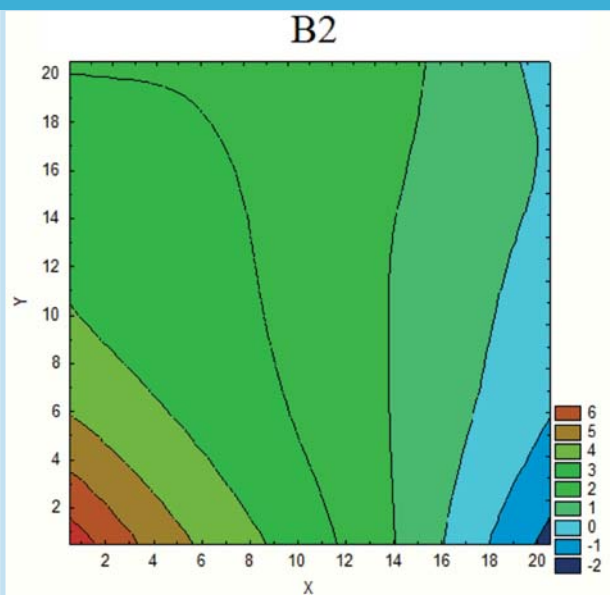


Figura 5 - Mappatura dei cervelli di: Uomo, Maiale, Bovino, Pecora, Cervo, Ratto

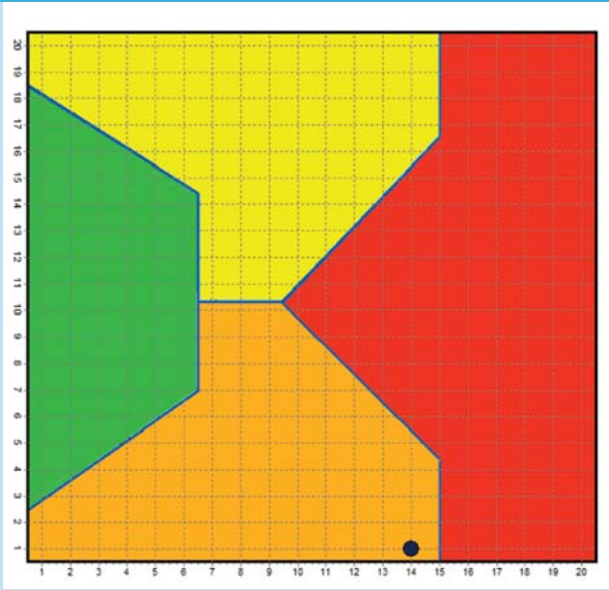


Figura 6 - Distribuzione dell'Acido Linoleico in ADAM. Si osservi che vi è il minimo di Acido Linoleico in corrispondenza al punto in cui vengono mappati i cervelli.

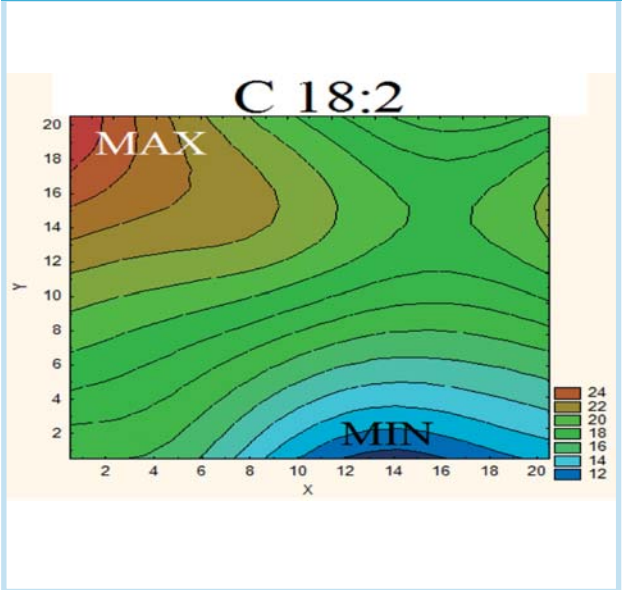


Figura 7 - Cervello: il punto centrale di ADAM. Il punto evidenziato in giallo rappresenta anche il minimo di Acido Linoleico oltre ad essere il punto di convergenza delle curve di livello dell'indice B2.

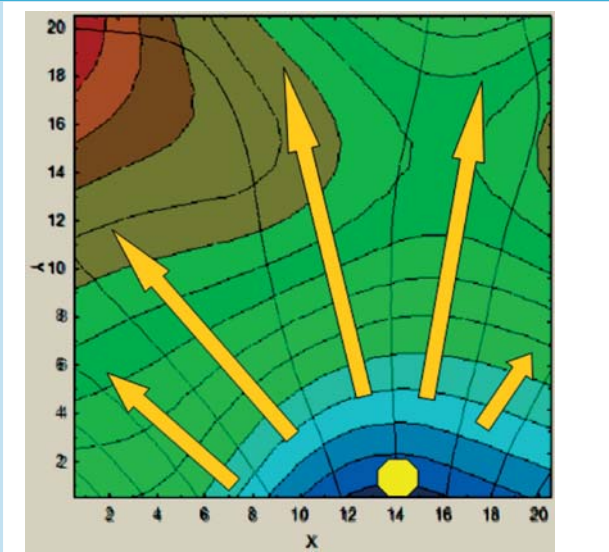
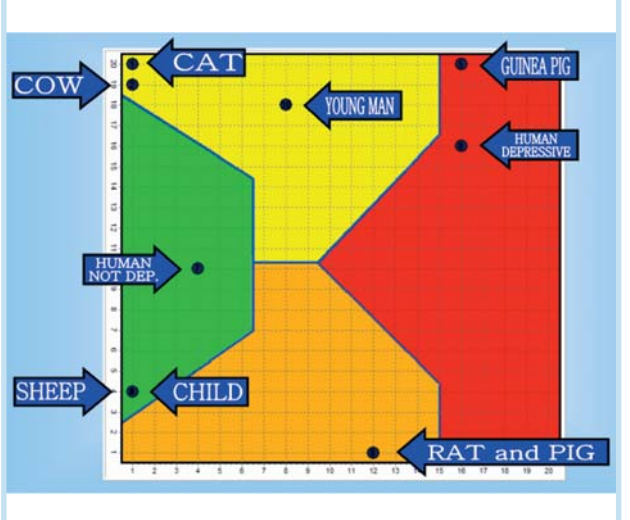


Figura 8 - Mappa dei valori medi delle piastrine di diversi specie animali, bambini, giovani, soggetti normali e depressi



che la somma delle percentuali dei 3 acidi grassi è una costante ($p < 0.01$) di membrana in tutti i soggetti indagati ($n = 300$). È apparso evidente che le differenze tra i diversi gruppi erano dovute a diversi rapporti all'interno dei 3 acidi grassi. Essendo gli stessi certamente condizionanti il grado di saturazione della membrana piastrinica, si è reso indispensabile il calcolo di un indice che fosse la misura del livello di saturazione.

Il coefficiente B2

Al fine di determinare un indice che corrispondesse al livello di saturazione si è proceduto allo sviluppo del seguente calcolo:

$$B_2 = \sum_{i=1}^3 \left(A_i \frac{mp_i}{mw_i} \right)$$

Dove:

A_i = percentuale di i Acido grasso

mw_i = peso molecolare di i Acido Grasso

mp_i = punto di fusione di i Acido Grasso

La distribuzione dell'indice B2 espresso per ogni punto della stessa SOM ha dato il seguente risultato (Figg. 3 e 4).

La distribuzione ottenuta ha confermato che i diversi livelli di saturazione caratterizzano la popolazione normale rispetto a quella depressa. I numerosi lavori della letteratura non solo riferiscono della si-

militudine tra piastrina e neurone per la comune origine embriogenetica (8) ma riferiscono anche che l'elevata fluidità di membrana è un reperto costante in molte patologie neurologiche e psichiatriche (5-7). A seguito di queste evidenze, abbiamo pensato che ADAM fosse in grado di classificare, per gli stessi parametri, anche il cervello. Dati di composizione degli acidi grassi del cervello umano e animale ottenuti da sperimentazioni personali e della letteratura (9, 10), sono stati mappati in ADAM ottenendo i seguenti risultati.

La particolare posizione che configura il cervello umano in ADAM è certamente legata al ridottissimo livello di Acido Linoleico (AL), reperto costante che caratterizza la composizione lipidica cerebrale. Detta posizione coincide con la minima quantità di AL espressa dalla mappa (Fig. 6).

Nella mappatura delle piastrine di ogni singolo individuo, si è osservato che alcuni soggetti venivano identificati nelle stesse coordinate del cervello. Da qui l'osservazione, difficilmente spiegabile, che valori di AL così bassi per il cervello, possono corrispondere ad una medesima posizione considerando gli stessi acidi grassi per le piastrine. È stato possibile osservare attraverso simulazioni sulla rete, che il livello di AL non modifica la posizione del Cervello fino a valori prossimi all'8.1%, plausibile in termini di

concentrazioni piastriniche. Questo, che appare essere un largo margine di tolleranza, in rapporto agli altri Acidi Grassi, conferirebbe al Cervello un elevatissimo grado di stabilità strutturale in termini di composizione in Acidi Grassi. Esso, tuttavia, come dimostrato in tutte le specie animali, tende a mantenersi al più basso livello possibile (0.5-2.0%).

Come si può osservare nella figura seguente (Fig. 7) il punto in oggetto rappresenta il fulcro dell'indice B2 e, nel contempo, il minimo di AL. Questo punto rappresenta, dal punto di vista matematico, l'origine del sistema se pensato in coordinate polari. In altre parole, da questo punto, mediando i valori di B2 e di AL, si possono raggiungere tutti i punti della mappa. Tutto appare come se, dal punto in oggetto (che esprime il Cervello in termini comparativi con le piastrine per gli stessi 3 acidi grassi) si proiettassero le diverse configurazioni piastriniche dei soggetti analizzati.

Sulla base delle evidenze analitiche e sperimentali, relativamente al posizionamento dei parametri valutati, abbiamo proceduto a verificare la distribuzione delle piastrine di diversi tipi di animali in ADAM per gli stessi parametri (Acido Palmitico, Acido Linoleico, Acido Arachidonico).

La realizzazione di una mappa di valutazione sui valori medi delle piastrine di differenti specie anima-

li nonché di bambini di età media di 11.4 anni (DS = 2.7) oltre a giovani di età media 22.7 (DS = 3.7) anni, confrontati con i valori medi dei soggetti normali e depressi, ha dato il seguente risultato visualizzato nella figura 8.

Si precisa comunque che la mappa esprime valori medi, riassumendo in un solo punto una distribuzione di un intorno rappresentando ovviamente il riferimento della maggioranza dei casi. La scelta di esprimere più soggetti con la loro media e dovuta, meramente, a chiarezza espositiva.

Conclusioni

Che considerazioni fare a fronte delle evidenze sperimentali e delle osservazioni? Certamente risulta chiara la diversa distribuzione dei soggetti indagati nella mappa di ADAM. Se noi consideriamo i diversi individui e quelle che possono essere banali riflessioni di ordine comportamentale e biochimico, potremmo dire che ratto, maiale e guinea pig sono modelli animali dei quali è nota la tendenza alla depressione e per questo utilizzati come modelli sperimentali. Se osserviamo la posizione del bambino, in ordine con il reperto biochimico, possiamo dire che ha una membrana piastrinica tendenzialmente fortemente satura, che questo livello di saturazione conferito dagli acidi grassi è verosimile che compensi la

minore quantità di colesterolo, che l'elevato livello di Acido Stearico sia anch'esso un meccanismo di compensazione contro il rischio cardiovascolare ischemico, che, in definitiva, si colloca in una posizione che esprime immaturità dell'assetto biochimico e che potrebbe renderlo, comunque, più vulnerabile di altri ad un rischio depressivo.

Per quanto riguarda la posizione del bambino, del giovane e dell'uomo adulto (sia sano che depresso), la particolare collocazione del giovane potrebbe essere espressione di una tendenza di maggiore instabilità in rapporto alla sindrome depressiva (1, 2). È possibile che la diversa collocazione in ADAM esprima la diversa espressione fenotipica dello stesso patrimonio genetico? (11).

Risulta interessante visualizzare la comparazione dei dati ottenuti non più sul valore medio, ma per tutti i singoli soggetti (Figg. 9-12).

Noi, in realtà, aldilà dei risultati sperimentali ottenuti, della corrispondenza dei nostri dati ad altre esperienze della letteratura, della verifica che il bambino possiede una configurazione degli acidi grassi piastrinici, completamente diversa dal giovane e dall'adulto, non ci sentiamo di prendere una posizione netta sulla distribuzione degli animali nella mappa delle piastrine e di congetturare oltre sul fatto che tutti i cervelli occupano la stessa posizione. Allo stato attuale, non

disponiamo di risultati sperimentali che possano garantire una completa comprensione del fenomeno. È molto suggestivo, comunque, pensare che questo lavoro, possa aprire ad una prospettiva antropologica moderna facendo rientrare alcuni aspetti biochimici nella valutazione di uomini, popolazioni ed animali.

Bibliografia

1. Cocchi M, Tonello L, Cappello G, et al. Biochemical markers in major depression as interface between neuronal network and artificial neural network. *J Biol Res* 2006; LXXXI: 77-81.
2. Cocchi M, Tonello L. Biological, Biochemical and Mathematical considerations about the use of an Artificial Neural Network for the study of the connection between Platelet Fatty Acids and Major Depression. *J Biol Res* 2006; LXXXI (1).
3. Kohonen T. Self-Organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics* 1982; 43.
4. Kohonen T. *Self Organizing Maps*, Berlin: Springer-Verlag. 1995 (1st ed), 1997 (2nd ed).
5. Zubenko GS, et al. Platelet membrane fluidity in Alzheimer's disease and Major Depression. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 860-8.
6. Zubenko GS, et al. Platelet membrane fluidity and treatment response in cognitively-impaired, depressed elderly: initial results. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94 (3): 347-9.
7. Plein H, Berk M. The Platelet as a peripheral marker in Psychiatric illness. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2001; 16 (3): 229-36.
8. Dreux C, Launay JM. Blood platelets: Neuronal Model in Psychiatric disorders. *Encephale* 1985; 11 (2): 67-4.

Figura 9 - Normali

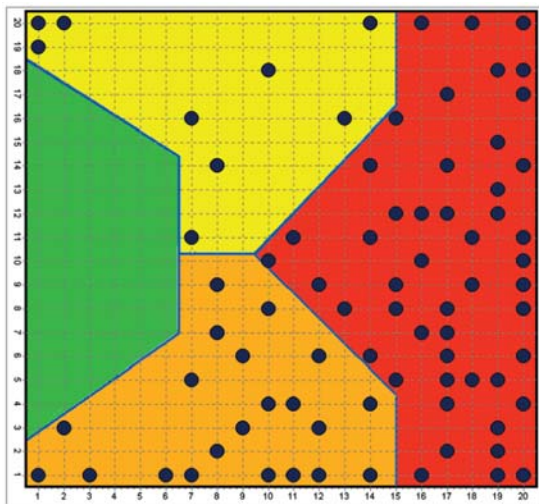


Figura 10 - Depressi

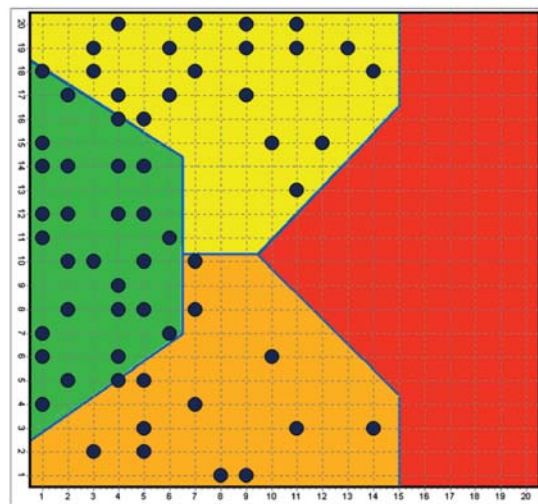


Figura 11 - Giovani

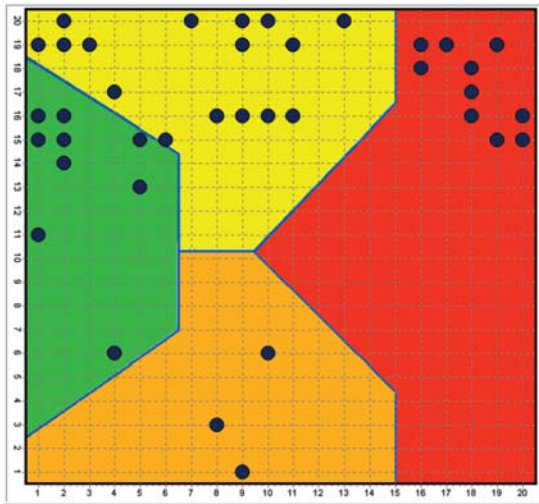
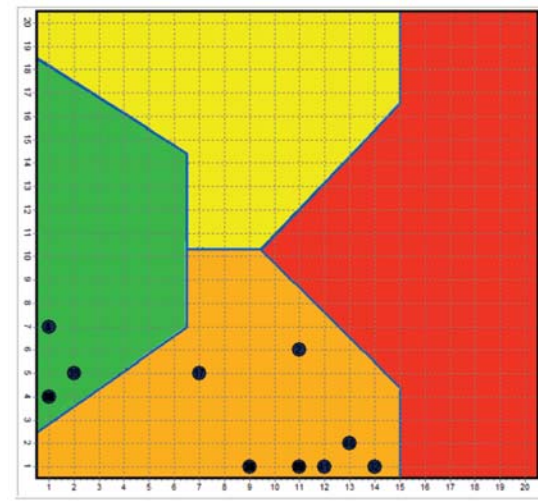


Figura 12 - Bambini



9. Paine E. Fatty Acid Composition of tissue phospholipids of the foetal calf and neonatal lamb, Deer, Calf and Piglet as compared with the cow, Sheep, Deer and Pig. *Br J Nutr* 1978, 39, 45.

10. Svennerohlm L. Distribution and Fatty Acid composition of Phosphoglycerides in normal human brain. *Journal of Lipid Research* 1978; Vol. 9.

11. Licinio J, Yildiz B, Wong ML. Depression and Cardiovascular Disease: co-occurrence or shared genetic substrates? *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1031-2.