LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Un nuovo inibitore orale della delta-5-desaturasi previene le lesioni aterosclerotiche accompagnandosi a cambiamenti nella composizione degli acidi grassi e nella produzione di eicosanoidi nei topi knockout per ApoE - Revisione delle prove

**D.ssa M. Mondini**[1]

1 Biologa, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se bloccare farmacologicamente la delta-5-desaturasi, enzima che converte il DGLA (acido diomo-gamma-linolenico) in acido arachidonico, possa influenzare l'aterosclerosi in topi geneticamente predisposti alla formazione di placche. Nei topi knockout per ApoE alimentati con dieta occidentale, il trattamento orale con compound-326 per 15 settimane ha ridotto la progressione delle lesioni nell'aorta, ha diminuito l'acido arachidonico e ha aumentato il DGLA, senza modificare colesterolo totale e trigliceridi plasmatici.Nel paragrafo 5.3.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la ricerca contribuisce alla narrazione secondo cui la conversione DGLA→acido arachidonico rappresenta un nodo regolabile che modifica la disponibilità di mediatori lipidici coinvolti nell'infiammazione. Evidenze indipendenti confermano con buona coerenza il passaggio biochimico e il cambiamento degli eicosanoidi; gli esiti sull'aterosclerosi, tuttavia, non sono uniformi tra i modelli sperimentali. La conclusione è quindi meccanicisticamente solida ma non trasferibile direttamente alla prevenzione clinica nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 23, 2026
**Updated:** November 23, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24461966

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

## 2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'inibizione selettiva della delta-5-desaturasi potesse rallentare l'aterosclerosi, cioè l'accumulo di placche nella parete arteriosa. L'ipotesi era lineare: riducendo l'attività dell'enzima che converte il DGLA in acido arachidonico, sarebbe diminuita la disponibilità di acido arachidonico per produrre alcuni eicosanoidi, molecole lipidiche locali che possono modulare infiammazione, funzione vascolare e coagulazione.La pertinenza con il paragrafo 5.3.3 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda precisamente il segmento DGLA acido arachidonico rimodellamentodegli eicosanoidi lesioni vascolari. Lo studio non valuta direttamente l'iperinsulinemia, l'asse insulina–SREBP-1c–desaturasi né la conversione nell'uomo. Può invece documentare, in un modello murino, che il blocco farmacologico dell'enzima cambia il rapporto tra substrato e prodotto e si accompagna a minori lesioni aterosclerotiche.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione disponibile in forma di abstract descrive un esperimento animale condotto in topi knockout per ApoE, privi dell'apolipoproteina E e quindi suscettibili allo sviluppo di aterosclerosi quando ricevono una dieta occidentale ricca di grassi. Gli animali hanno ricevuto per via orale compound-326, un inibitore selettivo della delta-5-desaturasi, alla dose di 3–10 mg/kg al giorno per 15 settimane.Gli esiti valutati comprendevano la progressione delle lesioni aterosclerotiche nell'aorta, i livelli di acido arachidonico e DGLA nel fegato e nel sangue, la produzione di eicosanoidi da parte delle cellule ematiche e i lipidi plasmatici. L'abstract non riporta la numerosità dei gruppi, il sesso e l'età degli animali, la composizione quantitativa della dieta, le procedure di randomizzazione, eventuali criteri di esclusione, le tecniche analitiche dettagliate né i valori statistici completi. Queste informazioni non sono riportate nel materiale disponibile.

## 4. RISULTATI

Il risultato principale è stato una riduzione significativa della progressione delle lesioni aterosclerotiche aortiche nei topi trattati con compound-326 rispetto ai controlli. In termini pratici, gli animali trattati hanno sviluppato meno malattia visibile nella parete dell'aorta. L'abstract non riporta l'entità numerica della riduzione, gli intervalli di confidenza né i valori P.Il farmaco ha ridotto significativamente l'acido arachidonico ed aumentato significativamente il DGLA nel fegato e nel sangue. Questa direzione dell'effetto è coerente con il blocco della delta-5-desaturasi: il substrato DGLA si accumula, mentre il prodotto acido arachidonico diminuisce. Parallelamente, è diminuita la produzione di eicosanoidi derivati dall'acido arachidonico ed è aumentata quella di eicosanoidi derivati dal DGLA nelle cellule del sangue.Colesterolo totale e trigliceridi plasmatici non sono risultati modificati dal trattamento. Questo elemento è importante perché indica che, in questo modello, la minore estensione delle lesioni non si accompagnava a una riduzione misurabile di questi due lipidi circolanti. Non dimostra tuttavia che il meccanismo sia esclusivamente infiammatorio: altri cambiamenti metabolici o vascolari non descritti nell'abstract potrebbero avere contribuito al risultato.

## 5. INTERPRETAZIONE

In linguaggio semplice, la delta-5-desaturasi agisce come un passaggio di trasformazione: converte una molecola, il DGLA, in un'altra, l'acido arachidonico. Ridurne l'attività modifica quindi i materiali disponibili per produrre diversi eicosanoidi. Lo studio analizzato mostra che questo spostamento metabolico è avvenuto nei topi ed è stato accompagnato da una minore progressione delle placche arteriose.Il segmento documentato direttamente è: inibizione della delta-5-desaturasi  aumento del DGLA e riduzione dell'acido arachidonico  diminuzione degli eicosanoidi derivati dall'acido arachidonico e aumento di quelli derivati dal DGLA  minori lesioni aortiche nel modello ApoE knockout. Il collegamento con l'infiammazione cronica è biologicamente plausibile, poiché numerosi eicosanoidi influenzano cellule immunitarie e parete vascolare, ma l'abstract non consente di attribuire il risultato a un singolo mediatore né di dimostrare una relazione causale identica nell'uomo.La formulazione secondo cui l'acido arachidonico sarebbe soltanto un precursore pro-infiammatorio sarebbe eccessivamente semplice. L'acido arachidonico origina mediatori con effetti

diversi, talvolta pro-infiammatori e talvolta coinvolti nella risoluzione o nella regolazione della risposta biologica. Per questo l'effetto finale dell'inibizione di FADS1, il gene che codifica la delta-5-desaturasi, dipende dal tessuto, dalla dieta, dal tipo di cellula e dal modello di malattia.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il passaggio biochimico centrale. In topi con inattivazione genetica completa di Fads1, Fan e colleghi hanno osservato un aumento del DGLA ed una riduzione dell'acido arachidonico nei tessuti; inoltre, sono aumentate le prostaglandine della serie 1 derivate dal DGLA e sono diminuite quelle della serie 2 derivate dall'acido arachidonico [1]. Questo conferma direttamente che la perdita della delta-5-desaturasi rimodella il rapporto DGLA/acido arachidonico e la produzione di mediatori lipidici. Il limite è rilevante: l'eliminazione genetica totale dell'enzima è più drastica dell'inibizione farmacologica parziale e ha prodotto alterazioni importanti della crescita e della sopravvivenza nei topi.Un secondo studio indipendente ha valutato topi knockout per Fads1 su fondo ApoE knockout e alimentati con dieta occidentale. In questo modello, i topi privi di Fads1 hanno presentato il 40% in meno di placca ateromatosa nell'aorta rispetto ai controlli e, coerentemente con la ridotta attività enzimatica, un forte aumento del DGLA e una diminuzione dell'acido arachidonico nei fosfolipidi epatici e cerebrali [2]. Questo risultato conferma in modo diretto la direzione osservata nello studio analizzato, ma deriva anch'esso da animali e da una manipolazione genetica permanente. Inoltre, lo studio ha rilevato cambiamenti metabolici sistemici, inclusa una riduzione di lipidi circolanti, che rendono più difficile isolare il contributo dell'infiammazione vascolare.La catena è sostenuta anche da dati nell'uomo, ma ad un livello diverso. In trenta partecipanti, Hester e colleghi hanno studiato una variante genetica nel cluster FADS associata alla sintesi di acido arachidonico. Il genotipo era associato sia al rapporto tra acido arachidonico e precursori sia alla produzione di leucotriene B4 e 5-HETE nel sangue stimolato, due eicosanoidi prodotti attraverso la via della lipossigenasi [3]. Questo non prova che una variante genetica equivalga ad un farmaco, né misura l'aterosclerosi, ma conferma nell'uomo che variazioni nella via FADS possono riflettersi sulla disponibilità di acido arachidonico e su alcuni mediatori eicosanoidi.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono risultati sperimentali direttamente discordanti rispetto all'idea che una riduzione dell'attività di FADS1 sia sempre protettiva per i vasi. Gromovsky e colleghi hanno ridotto Fads1 in modo selettivo in tessuti di topi iperlipidemici e hanno osservato, in condizioni dietetiche specifiche, un aumento dell'infiammazione epatica e dell'aterosclerosi [4]. Gli autori hanno inoltre rilevato una diminuzione di mediatori lipidici pro-risolutivi derivati da acido arachidonico, EPA e DHA.Questo risultato non nega che il blocco della delta-5-desaturasi riduca l'acido arachidonico e aumenti i suoi precursori. Mostra però che ridurre la disponibilità di acidi grassi a lunga catena può anche sottrarre substrati a mediatori utili alla risoluzione dell'infiammazione. Le differenze possono dipendere dalla sede del silenziamento genetico, dal grado di inibizione, dalla dieta e dal fatto che FADS1 partecipa anche al metabolismo degli acidi grassi omega-3. Di conseguenza, la riduzione delle placche osservata nello studio analizzato non può essere considerata un effetto universale dell'inibizione di FADS1.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue il risultato dello studio oggetto della revisione dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano la narrazione del paragrafo del libro.

### Quadro comparativo

| Riferimento | Tipo di studio | Popolazione o modello | Risultato principale | Direzione dell'evidenza | Forza dell'evidenza |
|---|---|---|---|---|---|
| Studio originale | Animale, intervento farmacologico | Topi ApoE knockout con dieta occidentale | Compound-326 ha ridotto AA, aumentato DGLA, modificato gli eicosanoidi e limitato le lesioni aortiche senza modificare colesterolo totale e trigliceridi plasmatici. | conferma diretta | moderata |
| [1] | Animale, knockout genetico | Topi Fads1 knockout | L'assenza di Fads1 ha aumentato DGLA, ridotto AA, aumentato prostaglandine della serie 1 e ridotto quelle della serie 2. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Animale, knockout genetico | Topi Fads1 knockout su fondo ApoE knockout con dieta occidentale | La perdita di Fads1 ha ridotto AA, aumentato DGLA e si è associata al 40% in meno di placca aortica. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Osservazionale meccanicistico nell'uomo | 30 adulti genotipizzati per rs174537 | La variante nel cluster FADS era associata a rapporti degli acidi grassi e alla produzione di leucotriene B4 e 5-HETE nel sangue stimolato. | evidenza biologicamente coerente | bassa |
| [4] | Animale, silenziamento tissutale | Topi iperlipidemici con riduzione selettiva di Fads1 | La riduzione di Fads1 ha aumentato l'aterosclerosi e l'infiammazione epatica in specifici contesti dietetici. | evidenza discordante | moderata |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che la delta-5-desaturasi è un punto regolabile della conversione dal DGLA all'acido arachidonico e che il suo blocco farmacologico modifica il profilo degli eicosanoidi nei topi ApoE knockout. La concomitante riduzione delle lesioni aortiche è coerente con la narrazione del libro ed è supportata da un altro modello murino.La conclusione più prudente è che il passaggio metabolico DGLA acido arachidonico sia ben sostenuto a livello meccanicistico e rilevante per i mediatori lipidici dell'infiammazione. Non è invece dimostrato che ridurre FADS1 sia universalmente protettivo contro l'aterosclerosi o che rappresenti un trattamento preventivo nell'uomo. Gli effetti opposti osservati in alcuni modelli richiedono validazione sperimentale e clinica più ampia.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

## 10. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

## 11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque**
Powell et al., 2016
*Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*
DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S106653

[2] **Relationship between a Common Variant in the Fatty Acid Desaturase (FADS) Cluster and Eicosanoid Generation in Humans**
Hester et al., 2014
*Journal of Biological Chemistry*
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M114.579557

[3] **Δ-5 Fatty Acid Desaturase FADS1 Impacts Metabolic Disease by Balancing Proinflammatory and Proresolving Lipid Mediators**
Gromovsky et al., 2018
*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309660

[4] **Characterization of an arachidonic acid-deficient (Fads1 knockout) mouse model**
Fan et al., 2012
*Journal of Lipid Research*
DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.M024216