

**EL CEREBRO HUMANO, SU DESARROLLO
Y EVOLUCIÓN. LOS ÁCIDOS GRASOS
POLINOSATURADOS ω 3. ¡QUO VADIMUS!**

*Comunicación efectuada
por el Académico Titular Dr. Rodolfo R. Brenner
en la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires,
en la sesión plenaria del 20 de diciembre de 2010*

EL CEREBRO HUMANO, SU DESARROLLO Y EVOLUCIÓN. LOS ÁCIDOS GRASOS POLINOSATURADOS ω -3. ¡QUO VADIMUS!

Dr. RODOLFO R. BRENNER

Cuando a veces detenemos nuestros pasos en este agitado mundo que nos rodea y nos ponemos a mirar y pensar nos encontramos con dos cosas: con maravillas y con horrores. Dentro de las maravillas considero que lo más extraordinario de la creación o de la evolución, según la creencia de cada uno, es el cerebro del *homo sapiens sapiens*. Pero ese maravilloso cerebro puede ser causa también de horrores.

Básicamente el sistema nervioso de todos los vertebrados es similar, sobre todo en los primeros momentos de su formación, pero posteriormente el cerebro humano desarrolla capacidades intelectuales superiores. Esa diferencia es consecuencia de una modificación evolutiva de genes cerebrales específicos tal como ha sido señalado por varios investigadores entre ellos la Dra. L. F. Francini, argentina. Según esos estudios se habría producido por la acción de “enhancers” específicos algunos caracterizados como el DLL1 y el NPAS3-HAR, que provocaron la proliferación/diferenciación de genes neuronales específicos de los primates. Pero, ¿por qué y cómo? Yo creo que uno de los factores fue nutricional, la composición de la dieta.

La neurona es la estructura básica y funcional del sistema nervioso en general y del cerebro y desde el punto de vista bioquímico el cerebro tiene características diferenciales con los otros órganos. Una de ellas es el altísimo contenido de lípidos. Llega al 50% estimado en peso seco. Esos lípidos están constituidos principalmente por los fosfolípidos, fosfatidil etanolamina y fosfatidil colina, por plasmalógenos de etanolamina, por fosfatidil inositol y fosfatidil serina, por esfingolípidos y gangliósidos, y por colesterol.

Por otra parte al conocerse mejor la fisiología del sistema nervioso y la retina comenzó a reconocerse en forma creciente la importante

función ejercida por los ácidos grasos polinsaturados y especialmente, últimamente por el ácido docosahexenoico (22:6n-3) de la serie n-3 (ω 3) que se encuentran en esos lípidos.

Como ya hemos comentado en otras conferencias cuatro son las familias de ácidos grasos no saturados que han sido detectadas en los animales: la n-7 derivada del ácido palmitoleico (16:1) y la n-9 derivada del oleico (18:1n-9) que pueden sintetizarse *de novo* y las n-6 y n-3 derivadas respectivamente de los ácidos grasos linoleico (18:2n-6) y α -linolénico (18:3n-3) de origen exclusivamente vegetal que se denominan esenciales. Ellas se biosintetizan en los mamíferos, incluido el hombre según el esquema (Fig. 1) en el retículo endoplásmico celular, pero los ácidos grasos de 22 carbonos, docosahexenoico (22:6n-3) y docosapentenoico (22:5n-6) requieren un paso adicional que se realiza en los peroxisomas en donde se produce una β -oxidación.

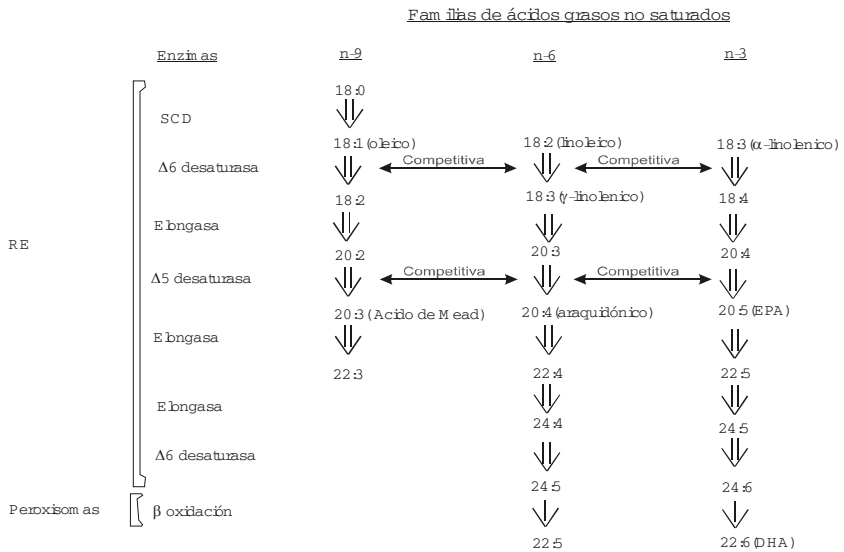


Figura 1

Las enzimas claves reguladoras de su síntesis son las desaturasas que producen las dobles ligaduras *cis*: la Δ 9 desaturasa hoy denominada esteroil-CoA desaturasa (SCD-1) que la producen en la posición Δ 9 y las Δ 6 y Δ 5 desaturasas que las ubican en los carbonos Δ 6 y Δ 5. A su vez la actividad de las desaturasas es regulada por componentes de la dieta, hormonas y receptores nucleares ya a nivel génico.

Cronológicamente luego del descubrimiento de los ácidos grasos esenciales por los esposos Burr en 1929 fueron los ácidos grasos no saturados de la serie n-6 los que primero se consideraron eran fundamentales para la salud humana y muchas de sus acciones se producían por fluidificación de las bicapas lipídicas de las membranas celulares. Así es que en la década del 60 la firma Unilever llegó aun a lanzar al mercado en Inglaterra, unas mantecas enriquecidas en ácido linoleico. Pero su vida fue efímera porque eran tan fluidas que había que conservarlas en heladera.

De cualquier manera la identificación bioquímica de las prostaglandinas realizada por S. Bergström, Samuelson y otros a partir de 1963 y la demostración que los llamados eicosanoides eran derivados principalmente de ácidos polinosaturados de 20 carbonos de la serie n-6 afirmó la importancia bioquímica y fisiológica de esa serie. Ello permitió aclarar parte de los mecanismos bioquímicos de control biológico involucrados en las enfermedades cardiovasculares principalmente. Surgió al comprobarse que el ácido araquidónico podía convertirse en tromboxanos y en prostaciclina, prostanoides involucrados en la lesión ateromatosa.

El ácido graso docosahexenoico ω -3

Pero en 1970 J. Dyerberg, como consecuencia de un estudio nutricional y médico realizado en los esquimales de Groenlandia, abrió la caja de Pandora al probar que la dieta rica en ácidos n-3, docosahexenoico y eicosapentenoico, era la causa de que esas poblaciones fueran altamente resistentes a las enfermedades cardiovasculares. Esas conclusiones fueron corroboradas por H. Sinclair en Oxford y difundidas mundialmente. Así fue como la importancia del ácido docosahexenoico (22:6n-3) en la nutrición humana comenzó a afirmarse, crecer y nuevos descubrimientos llevaron a demostrar su acción específica en retina y sistema nervioso, especialmente cerebro.

El contenido de ácidos grasos polinosaturados n-3 y n-6 es elevado en diversos tejidos cerebrales, pero el alto porcentaje de 22:6n-3 es lo que llama la atención por ser específico (Fig. 2) (Martínez & Mougan, 1998; Jumpsen & Clandinin, 1995).

La necesidad del aporte de ácidos grasos polinosaturados durante el embarazo para que el feto tenga un desarrollo normal ha sido ampliamente demostrado y esta necesidad se hace perentoria especialmente para el cerebro y sistema nervioso visual en el último pe-

Figura 2. Variación de la proporción molar % de los ácidos grasos araquidónico (20:4n-6) y docosahexenoico (n-3) (22:6n-3) en la fosfatidil etanolamina (PE), plasmalógeno de etanolamina (EPg), fosfatidil colina (PC) y fosfatidil serina (PS) del cerebro humano en desarrollo.

Acido graso	PE			EPg			PC		
	Gestación (36-42 semanas)	0-6 meses	6 meses- 8 años	Gestación (36-42 semanas)	0-6 meses	6 meses- 8 años	Gestación (36-42 semanas)	0-6 meses	6 meses 8 años
18:0	37.6 ±3.4	38.4 ±1.8	36.9 ±3.0	8.0 ±1.5	5.2 ±1.6	3.3 ±0.9	8.4 ±1.1	11.1 ±1.6	13.2 ±0
20:4n-6	15.3 ±0.8	15.3 ±1.4	12.7 ±1.5	18.2 ±2.0	18.4 ±1.5	17.4 ±2.1	3.6 ±1.5	4.6 ±0.7	4.2 ±0
22:6n-3	9.2 ±1.4	10.9 ±1.3	14.1 ±1.8	21.5 ±2.9	19.8 ±4.9	13.6 ±1.5	0.6 ±0.2	0.7 ±0.2	1.0 ±0

Martinez y Mongan (1998)

río. Esta necesidad es también perentoria para los primeros meses del período post natal. Entre los ácidos polinosaturados absolutamente necesarios para un normal desarrollo cerebral justamente se ha reconocido que el ácido docosahexenoico (22:6-3) es fundamental. Por suerte la leche materna de las madres argentinas tiene en general una composición adecuada. Pero debe analizarse, sin embargo, con cuidado el caso de los niños prematuros y los alimentados con leches maternizadas las cuales deben ser ricas en ácido docosahexenoico n-3.

La fuente del ácido docosahexenoico (22:6n-3) en la alimentación humana puede ser doble. Por un lado puede tener un origen vegetal en alimentos que contienen ácido α -linolénico (n-3). Éste, una vez ingerido, es convertido especialmente en el hígado por las enzimas desaturantes $\Delta 6$ y $\Delta 5$ desaturasas, elongasas y β -oxidación peroxisomal en ácido docosahexenoico.

Sin embargo esta vía es poco efectiva: 1) porque el α -linolénico es un componente minoritario de los alimentos, 2) porque es poco incorporado en los tejidos adiposos humanos, 3) porque en la biosíntesis de 22:6n-3 debe competir con el linoleico que abunda en los alimentos terrestres y produce araquidónico, 4) porque el α -linolénico es preferentemente oxidado en los tejidos.

La otra fuente es la ingestión directa del ácido 22:6n-3. Este ácido graso se encuentra en alta proporción en los lípidos de peces y moluscos, especialmente marinos (Fig. 3).

En los peces de agua dulce del Río de la Plata y Paraná hemos demostrado también están los ácidos n-3 ($\omega 3$), pero en menor proporción que en los peces marinos y acompañados por el araquidónico (n-6) de origen terrestre (linoleico). Hemos publicado que esos peces (bagre, sábalo, patí, dorado, boga, surubí) son capaces de sintetizarlos a partir de sus precursores linoleico y α -linolénico. Fuimos los primeros en el mundo en demostrarlo ya en la década del 50.

Los peces marinos no tienen la capacidad de sintetizarlos a partir del α -linolénico, pero lo reciben directamente del zooplankton que a su vez lo recibe del fitoplankton que es rico en docosahexenoico n-3.

En resumen y en consecuencia, la mejor fuente del ácido polinosaturado docosahexenoico en la alimentación humana es la provista por los pescados marinos especialmente ricos en lípidos.

Nuevos descubrimientos realizados últimamente tal como se mostraron en el Congreso Científico realizado en mayo 2010 en Londres "A celebration of DHA; Discovery, achievement and challenges for global health 40 years on" ampliaron y extendieron el conoci-

Figura 3. Contenido de ácidos polinosaturados ω3 en organismos acuáticos argentinos

Acidos grasos n-3	Diatomea Fitoplancton Phaeodactylum tricornutum (Mar del Plata)	Copépodo Paracalanus parvus (Mar del Plata)	M M pl (Mar
20:5	26.4	12.5-17.0	12
22:5	-	ND	
22:6	10.8	5.8-12.6	5

to de las funciones biológicas de los ácidos polinsaturados n-3. A su vez E. Yavin profesor de la IBCHN, Universidad Metropolitana de Londres señaló en la conferencia “DHA molecular species and neurogenesis”, pronunciada el 27 de mayo de 2010 en el congreso londinense mencionado, que una disminución de los niveles de ácido docosahexenoico n-3 ha sido demostrado está implicada en la producción de los neurotransmisores, disrupción de los canales iónicos y deterioro de una variedad de funciones cognitivas, de comportamiento y motoras en los mamíferos en los períodos perinatal y adulto. Especialmente estudió y midió el descenso de los niveles de las especies moleculares de fosfolípidos de etanolamina del tipo 18:0/22:6n-3.

Por otro lado se señaló que el ácido docosahexenoico (22:6n-3) se convierte en los animales incluso el hombre, en un docosanoide por acción de una 15-lipoxigenasa. Ese producto recibió el nombre de Neuroprotectina D1 (Fig. 4) y el Dr. N. Bazán, argentino (Mukherjee

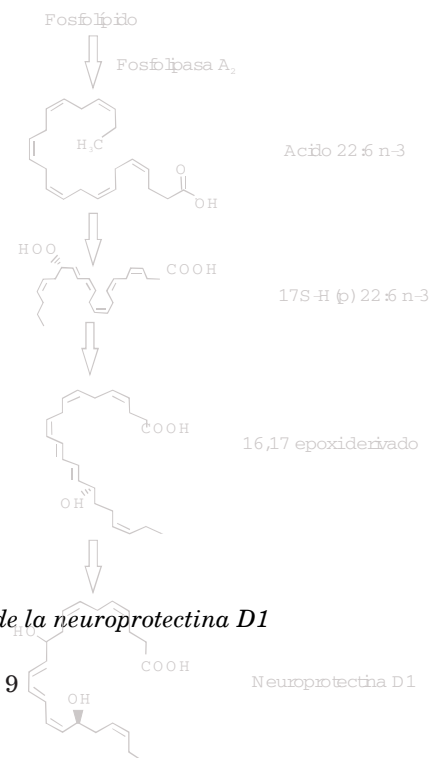


Figura 4. Biosíntesis de la neuroprotectina D1

et al., 2004 y 2007) demostró en Nueva Orleans que ese compuesto tiene un efecto protector y produce una preservación de la integridad funcional del cerebro y la visión. Protegen a la célula cerebral expuesta al péptido β -amiloide. Por ello está siendo investigado su posible efecto de centinela protector en el proceso que lleva a la patología de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer descubierta por el Dr. Alzheimer es una enfermedad de la vejez en la que se produce un deterioro progresivo de la memoria y otras capacidades cognitivas caracterizada por un exacerbado depósito en el cerebro del péptido β -amiloide. Ello también se observa en el síndrome Down y en la demencia hereditaria. El β -amiloide se produce por un proceso secuencial de proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP) por acción de una aspartil proteasa (BACE-1) y una γ -secretasa. En la enfermedad de Alzheimer, la expresión y la actividad de la BACE-1 está aumentada mientras la actividad de la llamada enzima degradadora de la insulina (IDE) que por proteólisis degrada al β -amiloide, está reducida.

¿Cómo se producen estos efectos? No se sabe bien aún pero se ha determinado que tanto la BACE-1 como la γ -secretasa requieren una S-palmitoilación que las ubica en rafts ricos en colesterol y esfingolípidos y ello contribuye a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Después de esta aclaración y volviendo a la neuroprotectina 1 es importante señalar que específicamente N. Bazán en su conferencia londinense “DHA and neuroprotectins” describió la función e importancia de la Neuroprotectina-1 (NDP-1) en modelos celulares que recapitulan parte de la patología Alzheimer. Así en neurona humana y astrocitos amenazados por el β -amiloide o sobreexpresión de APPsw (doble mutación Sueca), mostró que el NDP-1 disminuye el proceso β -amiloidogénico de la proteína precursora del β -amiloide, anula la expresión del gen pro-inflamatorio (TNF- α , COX-2 y B-94.TNF- α) y promueve la supervivencia de la célula neural. A su vez, Escribá et al. (2010) también hallaron que el tratamiento de ratones 5XFAD con el ácido docosahexenoico ω 3 oxidado a una estructura 2-hidroxi-docosahexenoico prevenía el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Estos resultados indudablemente confirman la importante función que cumplen los ácidos grasos polinosaturados n-3 en el desarrollo cerebral y funciones pero para reconocer cómo lo hacen se requieren aun mayores investigaciones.

Los ácidos grasos $\omega 3$ y la evolución humana

Por otro lado una de las incógnitas que nos han preocupado a los humanos desde que adquirimos la capacidad de razonar, es cuales fueron los pasos que nos llevaron a adquirir la capacidad de pensar.

Justamente los nuevos aportes científicos sobre la función y necesidad de los ácidos grasos polinosaturados en el desarrollo del cerebro humano han sido la base para que varios paleoantropólogos y otros cultores de las ciencias en sus estudios y análisis llegaran a emitir la teoría de una contribución muy importante de los ambientes acuáticos en esa evolución.

Es indudable que en la evolución de los homínidos, el bipedalismo y la conversión de las extremidades superiores en manos y herramientas fueron pasos fundamentales pero el habla y la capacidad cerebral de pensar debió ser catalizada por otros factores que ahora se piensa fueron mayormente nutricionales (artículos de P. V. Tobías, K. M. Steward y S. C. Cunnane, I. Tattersal, M. A. Crawford, F. A. J. Muskiet y R. S. Kuipers, etc., publicados en Cunnane, S. C. and Steward, K. M., 2010).

Esos conceptos pueden ser resumidos en las palabras de la paleobióloga de Ottawa, Canadá, Dra. K. M. Stewart pronunciadas en la conferencia del 27 de mayo de 2010 en Londres en la Royal Society of Medicine. El concepto es que: “La savanna africana, origen de los homínidos, proveía en forma poco accesibles nutrientes de alta calidad salvo en los alrededores de los cursos de agua dulce. Al merodear los homínidos en esos lugares ese consumo de organismos acuáticos se exacerbó, especialmente como consecuencia del drástico cambio climático producido en África del este en el Plio Pleistoceno. A él siguió luego, por migraciones, el consumo de organismos marinos ricos en ácidos grasos n-3, entre ellos el docosahexenoico n-3, probablemente hace unos 200.000 años, gatillando o acelerando muy posiblemente el proceso de encefalización que nos convirtió en homo sapiens sapiens”.

Ese es el concepto evolucionista que ha tomado fuerte cuerpo en la actualidad y que trata de explicar cómo llegó, bioquímicamente, a adquirir el hombre su capacidad pensante. Una de esas capacidades pensantes del hombre es su habilidad y deseo de conocer y dentro de ella cae la investigación científica. Y aquí creo que debo remarcar un punto, punto que ya señaló el Dr. Ángel Martín Municio, querido e íntimo amigo que fue presidente de la Real Academia Española, por

desgracia hoy fallecido. El Dr. Mucio en el discurso inaugural del año académico 1980-1981 de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España señaló que “el conocimiento genuino es siempre éticamente bueno; la situación es distinta con la tecnología en la que su sistema de valor es ambivalente, bueno, o malo, según el punto de vista de la situación particular. Diríamos que cada avance tecnológico abre nuevos campos a la vida moral del hombre...”. “Puntos que nos conducen siempre al tema vecino de la aplicación y el uso de las ciencias”. “Cuando los descubrimientos científicos no descansan sobre un plano teórico sino que conducen a aplicaciones concretas, en las que el hombre se sirve de sus conocimientos para otra finalidad que el puro saber, esas utilidades caen bajo una apreciación moral, como toda actividad humana, en razón de su propio bienestar”. El análisis sigue profundamente pero por razones de espacio no puedo transcribirlo, de cualquier manera señala lo importante que una investigación científica con fines de aplicación debe ser cuidadosamente analizada para evitar posibles efectos desastrosos.

Por otra parte nos hace pensar que el genio o el cerebro humano nos está llevando en la actualidad, de la mano con la ciencia y la técnica a tener poderes que nos parecerían, cuando yo era estudiante, pertenecer a un mundo de utopía. Tal es el efecto de los desarrollos en el conocimiento de la genética y biología molecular, la física nuclear, la tecnificación, etc.

Pero yo, que he sido siempre un cultor de la historia, me horroriza pensar, al recordar las perversidades humanas, tales como las matanzas sangrientas y horrores que transcribe esa historia, cuál va a ser ahora el destino que le dará el homo sapiens y qué hará con esos tremendos nuevos poderes. El siglo XX, donde se aceleraron y obtuvieron extraordinarios logros científicos que nos enorgullecen, nos mostró, por otra parte una constante y aberrante aplicación con fines destructivos y perversos, aun para los propios homo sapiens. No solo tuvimos en ese siglo dos tremendas y sangrientas guerras mundiales, sino también otras innumerables guerras menores en las que se aplicaron, sin asco, con fines criminales los nuevos y maravillosos descubrimientos científicos. Sólo recordemos las dos ciudades aniquiladas por bombas atómicas. El homo sapiens resulta ser el único representante del reino animal que goza con hacer sufrir a sus congéneres. En consecuencia los 10 mandamientos de la Iglesia Cristiana son palabras prácticamente olvidadas. Si se recordaran habría alguna esperanza, sino mi triste pregunta: ¿Quo vadimus?

Bibliografía

- Cunnane, S. C., Stewart, K. M. 2010. *Human Brain Evolution. The influence of freshwater and marine food resources*, Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey, USA.
- Escribá, P. V., Busquets, X., Terés, S., Lladó, V., Barceló-Coblijn, G., López, D. H., López, D. 2010. "Lipids as clinical drugs targets", *Chem. Phys. Lipids* 163, 58.
- Jumpsen, J., Clandinin, M. T. 1995. *Brain Development: Relationship to Dietary Lipid and Lipid Metabolism*, AOCS Press, Champaign, Illinois, USA.
- Martínez, M., Mougán, I. 1998. "Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development", *J. Neurochem.* 71, 2528-2533.
- Mukherjee, P. K., Marchesilli, V. L., Serhan, Ch. N., Bazán, N. G. 2004. "Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidation stress", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 8491-8496.
- Mukherjee, P. K., Chawla, A., Loayza, M. S., Bazán, N. G. 2007. "Docosanoids are multifunctional regulators of neural cell integrity and fate: Significance in aging and disease, Prostaglandins", *Leukot. Essent. Fatty Acids* 77, 233-238.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOQUÍMICAS DE LA PLATA
(UNLP-CONICET)