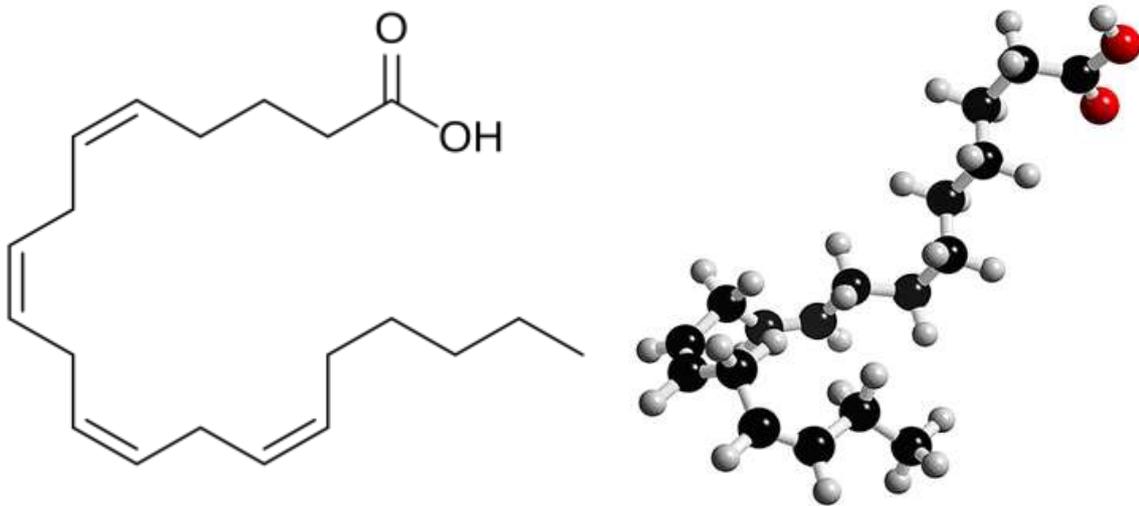


22. novembre

## Risoluzione dell'infiammazione incontrollata: potenza e potenzialità del 17R-RvD2 salivare

*Nella vita solo se si è pronti a considerare possibile  
l'impossibile si è in grado di scoprire qualcosa di nuovo.*  
Goethe

L'infiammazione incontrollata eccessiva svolge un ruolo centrale in molte malattie diffuse, tra cui le malattie cardiovascolari e le malattie neuroinfiammatorie, in particolare il morbo di Parkinson e l'Alzheimer. I mediatori proinfiammatori come citochine ed eicosanoidi, ad esempio prostaglandine e leucotrieni, hanno un posto di rilievo nelle attuali strategie di trattamento antinfiammatorio ( vedi allegato)



*Samuelsson B et al Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. Science. 1987 Sep 4;237(4819):1171-6.*

La fase di risoluzione della risposta infiammatoria acuta è emersa come un nuovo approccio terapeutico con la scoperta e l'elucidazione delle funzioni pro-risoluzione di

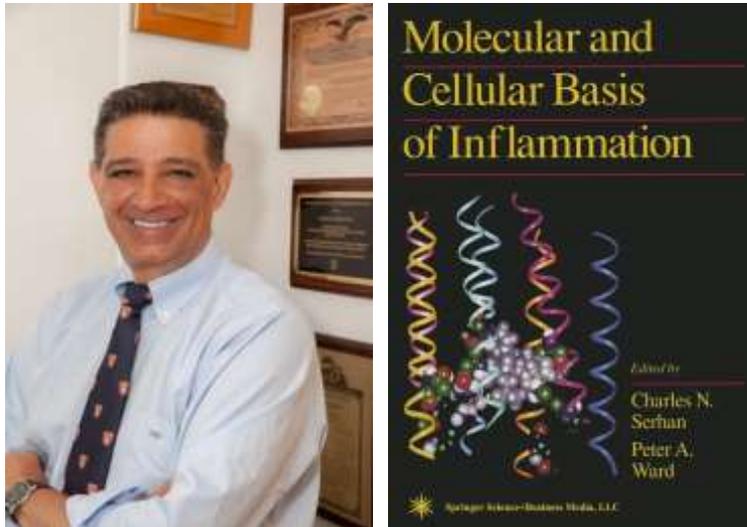
**lipoxine (LX), resolvine (Rv), protectine (PD) e maresine (MaR),**  
collettivamente **denominate mediatori pro-risoluzione specializzati (SPM)**

*Gli SPMs (Selective Pro-resolving Mediators) o proresolvine sono mediatori lipidici derivati da acidi grassi polinsaturi, prodotti nel sito dell'infiammazione a conclusione del processo infiammatorio acuto.*

*Agiscono, non come antinfiammatori, ma come "gli unici segnali naturali agonisti della risoluzione", orchestrando numerosi meccanismi fisiologici predeterminati geneticamente e orientati al ritorno all'omeostasi sistemica e alla guarigione dei tessuti coinvolti.*

*La classificazione delle proresolvine evidenzia un'attività specifica su ogni cellula del sistema immunitario, recettori specifici e meccanismi d'azione peculiari in risposta alle citochine.*

Oltre 1.200 studi, negli ultimi 20 anni ci hanno fatto conoscere la “farmacologia della Risoluzione” e finalmente sono disponibili alcune formulazioni nutraceutiche che contengono questi principi attivi dalle incredibili potenzialità. In particolare grazie allo straordinario lavoro di **Charles Serhan**



**Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014 Jun 5;510(7503):92-101.**

**Ogni SPM** agisce come un agonista per stimolare i meccanismi di risoluzione endogeni nell'infiammazione, nell'infezione e nel dolore, piuttosto che inibire le funzioni protettive della risposta infiammatoria acuta.

Ciò è in contrasto con gli attuali trattamenti antinfiammatori, che possono portare ad effetti collaterali indesiderati e immunosoppressione

**Samuelsson B. Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field. J Biol Chem. 2012 Mar 23;287(13):10070-10080.**

**Gli SPM** sono biosintetizzati da precursori essenziali di acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA) e sono presenti, insieme a RvD2, nel plasma umano, come dimostrato in studi clinici randomizzati, esaminati in

**Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. Biochimie. 2020 Nov;178:105-123.**

**Gli SPM** sono identificati nel sangue umano

**Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. Clin Chem. 2012 Oct;58(10):1476-84.**

nelle lacrime emotive e nei lavaaggi nasali umani

**Vickery TW, Armstrong M, Kofonow JM, Robertson CE, Kroehl ME, Reisdorph NA, Ramakrishnan VR, Frank DN. Altered tissue specialized pro-resolving mediators in chronic rhinosinusitis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2021 Jan;164:102218.**

utilizzando la cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

Risultati recenti mostrano che la **saliva umana** contiene anche diversi mediatori lipidici tra cui

### **l'acido 17-idrossi-4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z-docosaesaenoico (17-HDHA),**

*Biagini D et al. Salivary lipid mediators: Key indexes of inflammation regulation in heart failure disease. Free Radic Biol Med. 2023 May 20;201:55-65.*

La presenza di cellule epiteliali insieme ai leucociti nelle ghiandole salivari, entrambe dotate di **lipoossigenasi (LOX) e cicloossigenasi (COX)**, è un ambiente ideale per la biosintesi transcellulare dei mediatori lipidici coinvolti nell'infiammazione

*Wang CS et al. AT-RvD1 Promotes Resolution of Inflammation in NOD/ShiLtJ mice. Sci Rep. 2017 Mar 31;7:45525.*

E' da sottolineare come Le Rv, sia della serie E che D, sono prodotti della biosintesi transcellulare  
*Tian H et al. Resolvins E1 and D1 in choroid-retinal endothelial cells and leukocytes: biosynthesis and mechanisms of anti-inflammatory actions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Aug;50(8):3613-20.*

**Pertanto, la saliva può essere un metodo potenzialmente non invasivo per valutare gli SPM negli esseri umani.**

I ricercatori del *Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, del Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School* coordinati da **Charles Serhan**



Pochi giorni hanno pubblicato i report

*Simard M et al*

**A potent proresolving mediator 17R-resolvin D2 from human macrophages, monocytes, and saliva.**

*Sci Adv. 2024 Nov 22;10(47):eadq4785.*

In cui viene definita la **stereochimica** di un 17R-epimero di **RvD2** che mancava dal repertorio di standard funzionali LC-MS/MS convalidati degli SPM, utilizzando la sintesi organica totale. Viene così identificato un nuovo acido 7S,16R:

### **17R-triidrossi-4Z,8E,10Z,12E,14E,19Z-docosaesaenoico (17R-RvD2)** *nella saliva umana.*

Il **17R-RvD2** ha dimostrato di possedere **potenti funzioni nei meccanismi cellulari che sono centrali nella risoluzione dell'infiammazione.**

E in particolare che **17R-RvD2** attiva il **recettore RvD2**.

### **In sintesi:**

E' stata scoperta una triidrossi resolvina, **17R-RvD2** nella saliva umana "fresca" attraverso la sintesi organica totale e l'abbinamento delle proprietà fisiche.

#### **Il 17R-RvD2**

- E' prodotto da **macrofagi umani** attivati di tipo M2, macrofagi di tipo M1 e monociti del sangue periferico umano.

-Ha mostrato potenti funzioni pro-risolutive (da picomolare a nanomolare).

L'applicazione topica di **17R-RvD2** sulla pelle dell'orecchio del topo ha ridotto **l'infiltrazione neutrofila (~50%)**.

#### **-Ha aumentato**

-i marcatori M2 CD206 e CD163 sui macrofagi derivati da monociti umani

e l'efferocitosi dei globuli rossi senescenti da parte dei macrofagi simili a M2 (EC 50 ~ 2,6 × 10<sup>-14</sup> M).

-Significativamente la fagocitosi di *Escherichia coli* da parte dei neutrofili umani.

#### **-Ha attivato**

il recettore RvD2 equipotente al suo epimero RvD2.

## **Considerazioni e riflessioni**

L'asse del **recettore RvD2** è emerso come un potente approccio terapeutico nel controllo della risoluzione dell'infiammazione in un'ampia gamma di malattie umane, tra cui l'infiammazione polmonare, la *distrofia muscolare di Duchenne*

*Dort J et al. Gpr18 agonist dampens inflammation, enhances myogenesis, and restores muscle function in models of Duchenne muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol. 2023 Aug 14;11:1187253.*

e la tempesta di *eicosanoidi citochinici* del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave

*Honkisz-Orzechowska E et al. Uncovering the Power of GPR18 Signalling: How RvD2 and Other Ligands Could Have the Potential to Modulate and Resolve Inflammation in Various Health Disorders. Molecules. 2024 Mar 12;29(6):1258.*

Gli eicosanoidi come la **prostaglandina E<sub>2</sub>**, **I<sub>2</sub>** e **F<sub>2α</sub>** servono come base strutturale di mimetici che sono agenti terapeutici di successo, ad esempio, misoprostolo, iloprost e latanoprost. I farmaci antinfiammatori non steroidei che bloccano le cicloossigenasi hanno effetti collaterali avversi che includono l'immunosoppressione

Le **Rv della serie D** hanno dimostrato di essere conservate nell'evoluzione con la recente identificazione di quantità di nanogrammi biosintetizzate in pesci come il salmone atlantico  
*Araujo P et al. , Validation of a Liquid-Liquid Extraction Method to Study the Temporal Production of D-Series Resolvins by Head Kidney Cells from Atlantic Salmon (Salmon salar) Exposed to Docosahexaenoic Acid. Molecules. 2023 Jun 13;28(12):4728.*

Gli **SPM** sono biosintetizzati negli esseri umani e recentemente hanno dimostrato in studi di popolazione di essere associati a malattie specifiche con infiammazione cronica e

*Xi F et al. Quantitative profiling of eicosanoids derived from n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids by twin derivatization strategy combined with LC-MS/MS in patients with type 2 diabetes mellitus. Anal Chim Acta. 2020 Jul 11;1120:24-35*

*Barden A et al. The effects of alcohol on plasma lipid mediators of inflammation resolution in patients with Type 2 diabetes mellitus. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018 Jun;133:29-34.*

Ed a funzioni fisiologiche associate al **rischio cardiometabolico**

*Keeley Ecet al. , Specialized Proresolving Mediators in Symptomatic Women With Coronary Microvascular Dysfunction (from the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD [WARRIOR] Trial). Am J Cardiol. 2022 Jan 1;162:1-5.*

*Lau ES et al. Eicosanoid and eicosanoid-related inflammatory mediators and exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. Nat Commun. 2023 Nov 20;14(1):7557.*

La produzione specifica del tipo cellulare di **17R-RvD2** è stata ottenuta nei macrofagi e nei monociti umani, ad eccezione dei neutrofili, utilizzando le nostre condizioni di incubazione.

**I neutrofili**, essendo i principali sottotipi di leucociti presenti nella saliva, suggeriscono che la biosintesi di **17R-RvD2** potrebbe avere origine nelle ghiandole salivari.

La ghiandola salivare sottomandibolare ha il macchinario enzimatico per biosintetizzare le Rv della serie D nel loro epitelio. Queste includono sia **i PLA2, cPLA2, 15-LOX tipo I e 5-LOX**

*Leigh NJ et al. Expression of resolvin D1 biosynthetic pathways in salivary epithelium. J Dent Res. 2014 Mar;93(3):300-5.*

Le ghiandole salivari possono anche avere macrofagi associati alle architetture del tessuto Le interazioni cellula-cellula possono quindi funzionare nella ghiandola salivare sana matura per biosintetizzare le Rv della serie D, inclusa la **17R-RvD2** recentemente identificata che abbiamo trovato nei risultati attuali.

*Morales EA & Wang S. Salivary gland developmental mechanics. Curr Top Dev Biol. 2024;160:1-30.*

Di interesse, la produzione di SPM nella saliva diminuisce nello stato di salute orale, come le malattie parodontali. Inoltre, i valori salivari dei mediatori possono riflettere sia la produzione delle ghiandole salivari che il compartimento del sangue periferico

*Yellepeddi VK et al. Predictive modeling of aspirin-triggered resolvin D1 pharmacokinetics for the study of Sjögren's syndrome. Clin Exp Dent Res. 2020 Apr;6(2):225-235.*

I mediatori lipidici salivari sono correlati con le malattie cardiovascolari. **Ad esempio, la rigidità arteriosa** è associata a livelli salivari più elevati di mediatori proinfiammatori mentre uno spessore inferiore dell'intima media carotidea è collegato a rapporti significativamente più bassi di RvD1 a LTB 4

*Thul S et al. Low salivary resolvin D1 to leukotriene B4 ratio predicts carotid intima media thickness: A novel biomarker of non-resolving vascular inflammation. Eur J Prev Cardiol. 2017 Jun;24(9):903-906.*

*Labat C et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. J Hypertens. 2013 Nov;31(11):2251-8; discussion 2258.*

I pazienti con malattie cardiovascolari hanno mostrato livelli salivari più bassi di LXB 4 e PD1 e livelli salivari più alti di MaR1 Pertanto, la saliva contiene diversi **SPM** che possono essere uno strumento diagnostico non invasivo promettente per i mediatori lipidici associati a malattie e salute umane

*Dongiovanni P, Meroni M, Casati S, Goldoni R, Thomaz DV, Kehr NS, Galimberti D, Del Fabbro M, Tartaglia GM. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. Int J Oral Sci. 2023 Jun 29;15(1):27.*

**RvD2** è un potente mediatore nel controllo della sepsi

*Spite M et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. Nature. 2009 Oct 29;461(7268):1287-91.*

e stimola le cellule staminali muscolari, suggerendo un nuovo approccio terapeutico per affrontare l'atrofia muscolare

*Dort J et al Gpr18 agonist dampens inflammation, enhances myogenesis, and restores muscle function in models of Duchenne muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol. 2023 Aug 14;11:1187253.*

È stato dimostrato che gli epimeri di RvD1, RvD3 e PD1, rispettivamente 17R-RvD1, 17R-RvD3 e 17R-PD1, esercitano tutte funzioni pro-risoluzione. Ad esempio, gli SPM attivati **dall'aspirina** attivano la risoluzione dell'infiammazione nel cancro del colon-retto

*De Matteis R et al. Aspirin activates resolution pathways to reprogram T cell and macrophage responses in colitis-associated colorectal cancer. Sci Adv. 2022 Feb 4;8(5):eab15420*

L'identificazione di **17R-RvD2** nella saliva umana e le sue funzioni pro-risoluzione suggeriscono che questo Rv potrebbe essere coinvolto nella risoluzione dell'infiammazione nella cavità orale e lungo il tratto gastrointestinale. Di conseguenza, è stato dimostrato che altri Rv hanno una funzione pro-risoluzione nella salute della cavità orale.

Nella **sindrome di Sjogren**, LXA 4 blocca l'espressione della molecola di adesione indotta da citochine sulle cellule endoteliali della vena ombelicale umana e sulla linea cellulare della ghiandola sottomandibolare umana

*Chinthamani S, Odusanwo O, Mondal N, Nelson J, Neelamegham S, Baker OJ. Lipoxin A4 inhibits immune cell binding to salivary epithelium and vascular endothelium. Am J Physiol Cell Physiol. 2012 Apr 1;302(7):C968-78.*

Gli **SPM** sono prodotti dall'interferone- $\beta$  e stimolano la risoluzione dell'infiammazione delle vie aeree

*Sekheri M et al Interferon- $\beta$  regulates proresolving lipids to promote the resolution of acute airway inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Aug 2;119(31):e2201146119.*

Gli SPM come 17R-RvD1 riprogrammano selettivamente i sottoinsiemi di leucociti per promuovere la rigenerazione dei tessuti

*Turner TC et al Harnessing lipid signaling pathways to target specialized pro-angiogenic neutrophil subsets for regenerative immunotherapy. Sci Adv. 2020 Oct 30;6(44):eaba7702.*

Alla luce di queste nuove azioni degli **SPM** originali chiarite nella risoluzione dell'infiammazione e nella rigenerazione dei tessuti i risultati ottenuti scoprono un **nuovo potente membro di questa superfamiglia di mediatori pro-risoluzione** che probabilmente avrà un ruolo nella fisiologia della risoluzione, nella farmacologia della risoluzione e nella medicina della risoluzione che si svilupperà negli anni a venire.

## Allegato

# I mediatori della risoluzione

La scoperta dei mediatori della risoluzione si deve a Charles Serhan, un professore di della Harvard University. Il prof. Serhan studiava i metaboliti degli acidi grassi  $\omega 3$  e  $\omega 6$  e le loro interazioni con le cellule del sistema immunitario, focalizzandosi sulle sostanze a maggiore potenzialità che sono state battezzate come “SPMs” o “Selective pro-resolving mediators”.

### Gli obiettivi della fase di risoluzione

La fase di risoluzione dell’infiammazione ha come obiettivi:

*La rimozione dei patogeni e dei loro frammenti cellulari*

*Il ripristino della normale permeabilità vasale e della circolazione sanguigna locale*

*La rigenerazione delle porzioni di tessuto danneggiato*

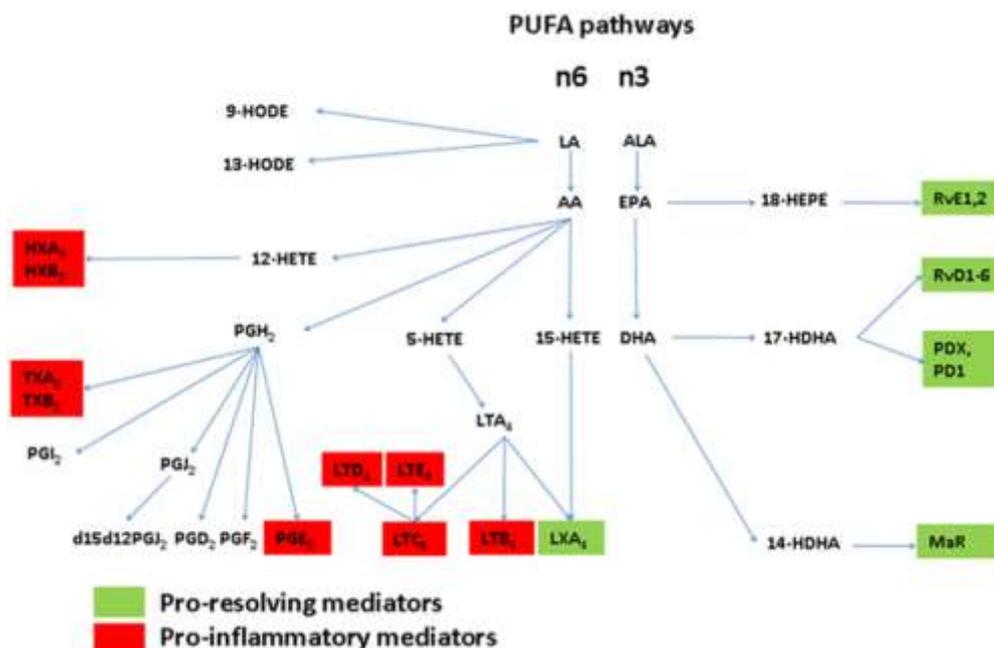
*Il ripristino della normale temperatura corporea*

*La normalizzazione delle vie del dolore*

*La risoluzione dell’infiammazione si accompagna con uno “switch” attivo dei mediatori presenti negli essudati.*

**Gli SPMs** sono metaboliti che l’organismo produce a partire da acidi grassi  $\Omega 3$  come l’EPA e il DHA e  $\Omega 6$  come l’acido arachidonico. Le proresolvine sono raggruppate in classi denominate serie: Lipoxine, Resolvine della serie D, Resolvine della serie E, Maresine. Ogni classe di proresolvine esercita attività diverse e ha target cellulari specifici. Mentre le maresine agiscono soprattutto sui neutrofili, sui monociti e sui macrofagi le protectine influenzano l’attività dei linfociti T e delle cellule della microglia (alcune delle quali sono analoghe ai macrofagi tissutali). Gli enterociti mucosali sono raggiunti solo dalle resolvine della serie E (derivate dall’EPA) mentre le cellule endoteliali dalle resolvine della serie D (derivate dal DHA).

## PROVENIENZA E CLASSIFICAZIONE DELLE PRORESOLVINE



I primi studi sui mediatori della risoluzione I meccanismi d'azione con cui gli spm's portano alla risoluzione dell'infiammazione sono i seguenti:

***Inibizione del richiamo di neutrofili***

***Stimolo dell'attività delle TReg e dell'attività fagocitaria dei PMN***

***Stimolo della rigenerazione tissutale***

***Modulazione diretta delle vie del dolore***

***Stimolo della produzione di sostanze antiossidanti e peptidi battericidi***

**Polarizzazione dei macrofagi in M2 e successivo:**

- Clearance dei neutrofili apoptotici, di frammenti tissutali danneggiati, e residui di patogeni
- Stimolo della produzione di citochine antinfiammatorie IL10 e TGF- $\beta$

Protectine e maresine modulano l'attività dei linfociti T regolatori e l'attività fagocitaria dei polimorfonucleati (PMN). Queste attività sono state scoperte studiando il modello animale dell'asma allergico. I ricercatori hanno potuto verificare che le maresine, sia di produzione endogena che somministrate, favorivano la generazione ex-novo di cellule T regolatorie, le quali interagivano poi con le cellule del tessuto linfoide innato di tipo 2 (ILC2s) riducendo la produzione di citochine proinfiammatorie in modalità Tgf $\beta$  mediata. Questi aspetti aprono importanti campi di applicazione clinica nel trattamento dell'asma e delle allergie.

Le proresolvine riducono l'attivazione delle cellule CD4 e CD8 e la differenziazione delle cellule T in TH1 e TH17 modulando i recettori GPR32 e ALX/FPR e promuovono l'induzione di nuovi Treg sempre attraverso i recettori GPR32.

**Stimolo della rigenerazione tissutale**

In un elegante studio del 2019, Shi et al. hanno caricato le proresolvine della serie D1 in un innesto di tessuto per un by-pass aortico nel modello animale dimostrando la capacità del principio attivo di favorire la rigenerazione tissutale e di modulare l'infiammazione.

Altri studi in modelli animali di angioplastica o di trapianto venoso hanno confermato la capacità delle proresolvine di favorire la rigenerazione tissutale senza provocare iperplasia dell'intima o altre disregolazioni della divisione cellulare o della struttura dei tessuti vascolari.

**Modulazione delle vie del dolore**

Solo negli ultimi 5 anni si è cominciata a studiare l'azione delle pro-resolvine nella modulazione delle vie del dolore.

È stato dimostrato che le proresolvine hanno effetti analgesici in diversi modelli del dolore infiammatorio e neuropatico e che sono in grado di modulare i canali potenziali del recettore transitorio (TRP) coinvolti nella rilevazione e nell'induzione del dolore.

**Polarizzazione dei macrofagi in funzione antinfiammatoria**

I macrofagi possono assumere un fenotipo pro-infiammatorio durante le fasi di inizio e amplificazione del processo infiammatorio e contribuiscono alla produzione di citochine quali IL-1 $\beta$  e IL-6. La fase di risoluzione si caratterizza invece con una polarizzazione degli stessi macrofagi da fenotipo M1 a M2 caratterizzato da attività chiaramente pro-risolutive quali:

La produzione di citochine antinfiammatorie (IL10, TGF $\beta$ )

La fagocitosi cellule apoptotiche, un processo denominato anche efferocitosi, è essenziale per il mantenimento della normale omeostasi dei tessuti e un prerequisito per la risoluzione dell'infiammazione.

La ricerca clinica sulle proresolvine è stata molto limitata dalla difficoltà di reperimento dei principi attivi. Già a partire dai primi anni 2000 sono stati sviluppati processi di estrazione e purificazione dalle fonti naturali ma le metodiche non erano ancora brevettate e non c'era sufficiente conoscenza dei processi biochimici implicati. Nonostante queste difficoltà la ricerca è andata avanti ed è stata prodotta una notevole quantità di pubblicazioni sia sui modelli cellulari che su modelli animali.

Le ricerche risalgono ai primi anni 2000 e sono ormai oltre 1200 (Fonte PUBMED Search for SMP Selective proresolving mediators); tuttavia è solo negli ultimi 3 anni che sono state individuate fonti naturali e sviluppate apposite tecniche farmacologiche per ottenere oli di pesce concentrati in proresolvine.

Alcune evidenze sono recentemente ottenute da studi sull'uomo, dimostrando che la supplementazione di acidi grassi omega 3 standardizzati in 17-HDHA e 18HEPE (precursori dei mediatori specializzati della risoluzione -SPM) migliorano la qualità di vita con riduzione dell'intensità del dolore, depressione e ansia in soggetti affetti da dolore cronico.

Altre evidenze di efficacia sugli SPM si sono ottenute a partire dalla supplementazione di omega 3 e conseguente verifica della presenza e dell'azione dei precursori degli SPMs.

Le evidenze di efficacia ottenute in maniera indiretta, si sono riscontrate fornendo acidi grassi polinsaturi omega 3, da cui poi derivano le proresolvine. Si è osservato, in particolare, che fornendo una supplementazione di acidi grassi omega 3, in soggetti sani, si osserva un aumento significativo dei livelli di RvE1, 18-HEPE, 17-HDHA e 14-HDHA.

La via metabolica che porta alla produzione degli SPMs è molto complessa e sono presenti dei passaggi critici che costituiscono un importante fattore limitante. I passaggi meno efficienti sono quelli che portano alla produzione di EPA e DHA e poi alla produzione degli intermedi 18HEPE, 17HDHA, 14 HDHA per una limitata funzionalità enzimatica determinata geneticamente. Un altro fattore molto importante è la competizione per gli stessi enzimi delle vie metaboliche che portano alla produzione di  $\omega$ 3 e  $\omega$ 6 e delle relative citochine.

Lo scarso apporto dietetico di EPA e DHA e il funzionamento non ottimale della via metabolica dei mediatori della risoluzione possono in parte spiegare perché l'infiammazione tende così frequentemente a cronicizzare. Le altre cause principali sono le diete ricche di alimenti pro-infiammatori la conseguente disregolazione dell'ecosistema intestinale con perdita della funzione di barriera, l'eccesso di stress ossidativo.

Oggi è possibile, grazie al progresso delle tecniche farmacologiche, ottenere oli di pesce ricchi in EPA, DHA e pro-mediatori selettivi della risoluzione (SPMs) BIOIDENTICI in quantità di 9-15 volte maggiore rispetto all'olio di pesce. Questi principi attivi sono utilizzabili come ingredienti negli integratori alimentari. I tempi di risposta medi sono di qualche settimana anche se i primi benefici vengono generalmente riscontrati a partire dalla prima settimana dall'inizio del trattamento. Non ci sono particolari controindicazioni nell'uso degli SPMs se non l'allergia al pesce e/o ai crostacei.

Numerosi analogi delle proresolvine e agonisti dei recettori specifici sono in corso di sviluppo da parte delle principali aziende farmaceutiche mondiali.

La scoperta dei mediatori della risoluzione è frutto della ricerca di base sui meccanismi d'azione dell'aspirina a basso dosaggio sull'endotelio vascolare. Si è scoperto così che l'aspirina esercita un'azione inibitoria notevolmente minore nei riguardi della lipossigenasi rispetto ai farmaci cortisonici e che invece favorisce l'acetilazione della ciclossigenasi (Cox) favorendo la produzione di proresolvine E1 (RvE1). In particolare, trattando il sito locale di infiammazione con aspirina a basso dosaggio, si osserva una migliore conversione di EPA in RvE1.

Per questo motivo è ragionevole supporre che l'associazione delle proresolvine da EPA/DHA con dosaggi bassi di acido acetilsalicilico sia da preferire a quella con cortisonici o FANS ad alto dosaggio.



Oggi, 21 novembre, Neuralink di Elon Musk ha ottenuto il via libera per ulteriori sperimentazioni cliniche Neuralink, l'azienda specializzata in tecnologie cerebrali co-fondata da Elon Musk, è pronta a lanciare il suo primo studio clinico internazionale.

L'azienda ha ricevuto l'approvazione da Health Canada per condurre lo studio CAN-PRIME, secondo un comunicato stampa del 20 novembre. Questo studio mira a valutare la sicurezza dell'impianto e del robot chirurgico di Neuralink, testando al contempo l'efficacia della sua interfaccia cervello-computer (BCI).

Il BCI è progettato per consentire alle persone con tetraplegia di controllare dispositivi esterni usando i loro pensieri. La sperimentazione è aperta ai residenti canadesi con uso limitato o nullo di entrambe le mani a causa di SLA o lesione cervicale del midollo spinale.