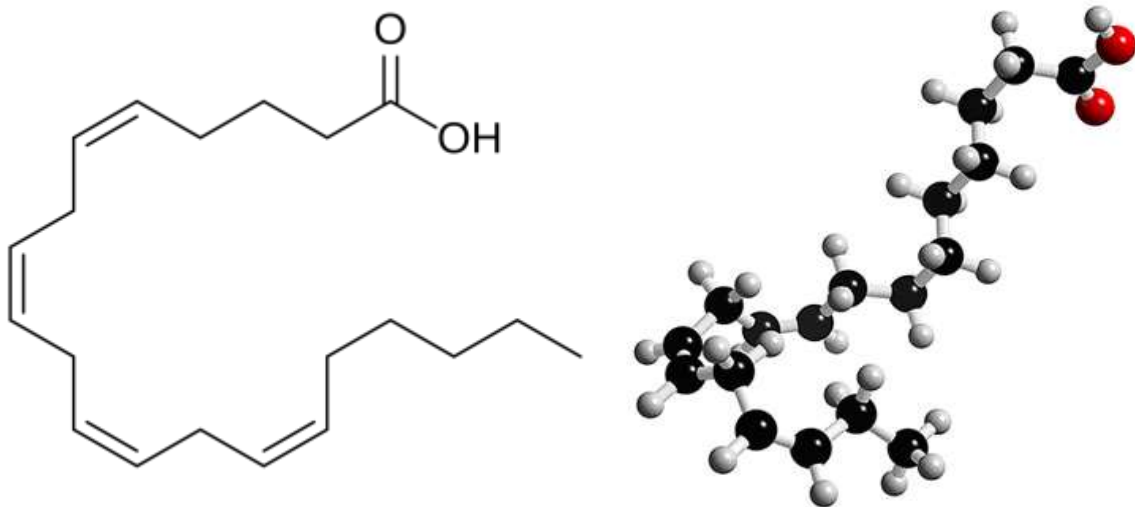


22. novembre

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

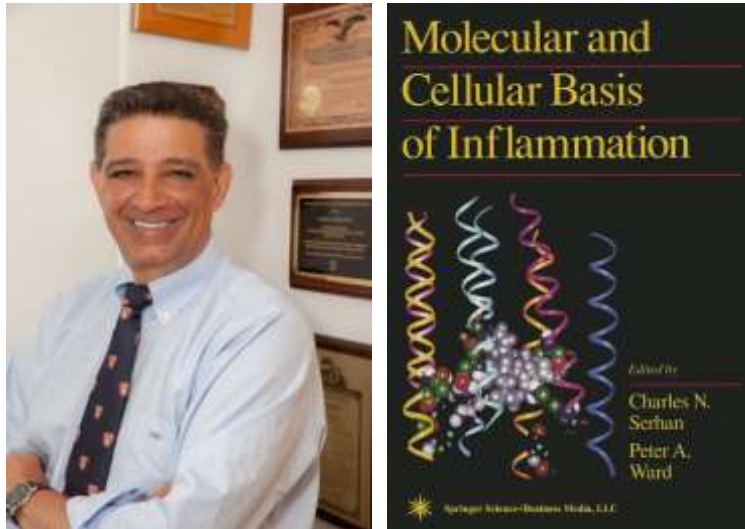
lipoxine (LX), resolvine (Rv), protectine (PD) e maresine (MaR),
collettivamente **denominate mediatori pro-risoluzione specializzati (SPM)**

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 pubblicati 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 × 10⁻¹⁴ 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 E₂**, **I₂** e **F_{2α}** 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):eabl5420

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- β e stimolano la risoluzione dell'infiammazione delle vie aeree

Sekheri M et al Interferon- β 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

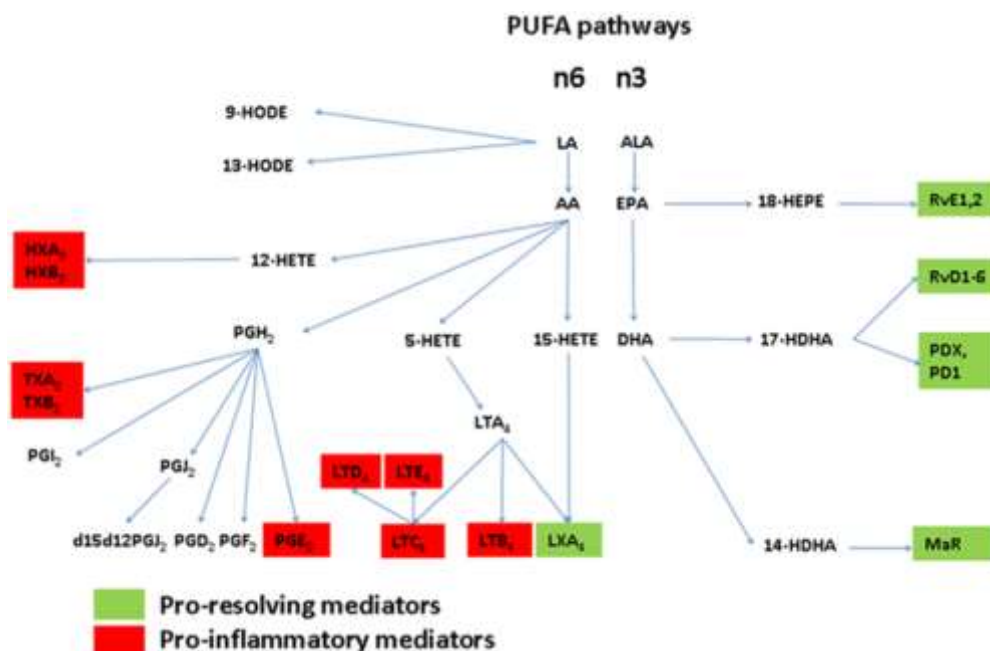
Il ripristino della normale temperatura corporea

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- β

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 β 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 β 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 β)

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 ω 3 e ω 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 la 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.