

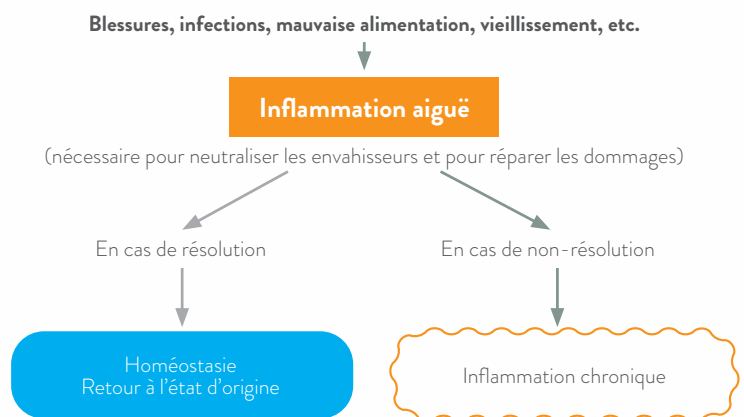
Nouvelles données dans le traitement de l'inflammation : les SPM

Inflammation & résolution : une interaction indispensable

Est-ce que L'inflammation est nocive ou utile ?

Une inflammation aiguë est une réponse immunitaire localisée et protectrice de l'hôte. Elle a pour but d'essayer d'éliminer instantanément les pathogènes entrants et/ou de réparer les dommages tissulaires causés⁽¹⁾. Les réactions inflammatoires sont influencées par de mauvaises habitudes alimentaires⁽²⁾. Dans un monde idéal, toute réaction inflammatoire aiguë constitue un processus qui se termine de lui-même. Elle mène à une résolution avec la guérison des tissus et un retour à l'homéostasie (une évolution vers la situation normale d'avant)⁽³⁾.

Une inflammation aiguë non résolue à temps peut mener à une inflammation chronique avec le risque de dommages chez l'hôte, de douleur et/ou de dysfonction. De nombreuses maladies chroniques, comme les maladies cardio-vasculaires, l'arthrite, le diabète, le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la parodontite, l'asthme, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques⁽⁴⁾ et un grand nombre de maladies neurologiques ont un rapport avec l'inflammation chronique⁽⁵⁻¹⁰⁾. Le vieillissement peut en soit aussi être associé à un état pro-inflammatoire moyen appelé dans la littérature 'inflammaging'⁽¹¹⁾.



L'inflammation aiguë est une réaction de défense normale.

La mesure selon laquelle cette réaction résout effectivement l'inflammation déterminera si l'inflammation est nocive ou utile à la santé. Le résultat idéal est une résolution complète et un retour à l'homéostasie.

La réaction inflammatoire commence avec la phase d'initiation

Une réaction inflammatoire aiguë commence quelques secondes à quelques minutes après le contact avec les stimulants nocifs comme les pathogènes, les lésions ou substances irritantes. La phase d'initiation est orchestrée par les eicosanoïdes pro-inflammatoires, les cytokines, chémokines et autres messagers chimiques⁽¹²⁾⁽¹³⁾. Parmi les premiers répondeurs il y a les neutrophiles, le type de globule blanc le plus commun. Ces neutrophiles migrent du flux sanguin vers le lieu infecté et forment des exsudats en absorbant les substances indésirables⁽³⁾⁽¹⁴⁾. Ceci est appelé la phagocytose. Ensuite vient la phase de la résolution⁽¹⁵⁾. Les scientifiques pensaient depuis longtemps que la résolution était un processus passif qui se produisait lorsque les stimuli délétères étaient éliminés et les signaux inflammatoires éteints. Puis il y eut la découverte offrant une nouvelle voie pour les thérapies nutritionnelle innovantes

La phase initiale est nécessaire pour la résolution de l'inflammation

Les deux phases de la réaction inflammatoire sont liées. La phase initiale est indispensable et incontournable pour que la phase de la résolution puisse avoir lieu⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Il est important de mentionner que les médicaments anti-inflammatoires comme les AINS peuvent être considérés comme des "perturbateurs de la résolution"⁽¹⁵⁾.

Les AINS agissent sur la phase d'initiation en inhibant la biosynthèse des eicosanoïdes, ce qui a des conséquences au niveau de la production ultérieure de substances nécessaires pour que l'inflammation puisse se terminer.

La phase de résolution, résoudre et terminer l'inflammation

Les scientifiques ont longtemps supposé qu'après l'initiation de la réaction inflammatoire, les signaux pro-inflammatoires disparaissaient au fil du temps et que l'inflammation s'éteignait de manière passive avec un éventuel retour à l'homéostasie⁽¹⁴⁾. Il est maintenant clair que la réaction inflammatoire a une phase d'initiation et une phase de résolution, et que la solution/résolution de l'inflammation constitue un processus actif et contrôlé⁽³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁸⁾. Sans cette résolution effective le retour à l'homéostasie n'aura pas lieu. Les Specialized Pro-resolving Mediators (SPM), dont les résolvines (Rvs), les protectines (PDs) et les marésines (Mars), sont LES dirigeants derrière ce processus de résolution actif :

- limitation de l'infiltration excessive de neutrophiles dans les tissus endommagés
- stimulation de la phagocytose par les macrophages pour nettoyer les déchets cellulaires
- l'inhibition de la production des médiateurs pro-inflammatoires
- augmentation de la régénération des tissus et retour à l'homéostasie

Les Médiateurs Spécialisés Pro-résolution (SPM), nouvelle approche nutritionnelle et élément essentiel pour la résolution et l'homéostasie

Une révélation pour la résolution de l'inflammation

La résolution est le processus actif orchestré par les SPM

Les chercheurs ont découvert qu'il existait un système élaboré permettant de résoudre l'inflammation. Les SPM sont produits dans les exsudats des tissus lors de la phase de résolution et fonctionnent comme des "agonistes de la résolution" afin d'accélérer le retour à l'homéostasie ^{(14) (15)}.

Pour retrouver l'état d'origine normal, il faut que les neutrophiles actifs sur le lieu de l'inflammation puissent être éliminés. Et il faut également stopper l'arrivée de nouveaux neutrophiles, afin d'éviter la provocation d'autres dommages tissulaires et d'une inflammation continue ⁽¹⁶⁾. La recherche expérimentale approfondie a démontré que les SPM bloquent une infiltration excessive de neutrophiles, régulent l'apoptose (mort cellulaire programmée) des neutrophiles présents, et stimulent les macrophages pour éliminer les neutrophiles morts, les déchets et les microbes ^{(19) (20)}. La phagocytose par les macrophages lors de la phase de résolution s'appelle l'efferocytose, ce qui signifie littéralement "enterrer les cellules mortes". Les SPM peuvent diminuer simultanément la production de médiateurs pro-inflammatoires, améliorer l'efflux des macrophages des tissus enflammés et favoriser la régénération tissulaire ^{(17) (21) (22) (23)}.

Réponse Inflammatoire aiguë

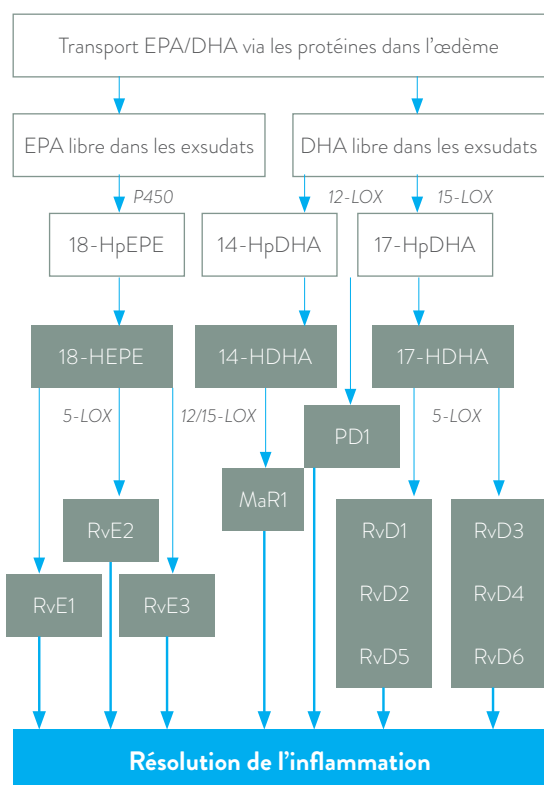
Phase d'initiation

- Médiateurs pro-inflammatoires (par ex. LTB_4 , PGE_2), cytokines et des chimiokines sont libérées pour accélérer le processus.
- Les neutrophiles suivent « l'odeur chimique » et se déplacent dans la circulation sanguine pour « le champ de bataille » pour phagocyter et neutraliser les agents pathogènes envahissants ou les toxines.
- Les symptômes de l'inflammation principaux: chaleur, gonflement, rougeur, perte de fonction.

Phase de résolution

- Switch des médiateurs : les médiateurs pro-résolveurs spécialisés (SPM) sont produits, et orchestrent les activités de résolution.
- Déclenchement de l'apoptose des neutrophiles.
- Blocage de l'afflux de neutrophiles supplémentaires
- Stimulation des macrophages pour éliminer les neutrophiles morts, les bactéries et les débris.
- Réduction de la production de médiateurs pro-inflammatoires.
- Soutien à la défense de l'hôte.
- Régénération tissulaire et retour à l'homéostasie.

Les SPM sont produits lors de la phase de résolution de la réaction inflammatoire aiguë. Ils sont essentiels dans l'orchestration des activités de 'résolution', pour stopper l'inflammation, pour accélérer le retour complet vers l'homéostasie et favoriser la réparation tissulaire



Les SPM plus en détail

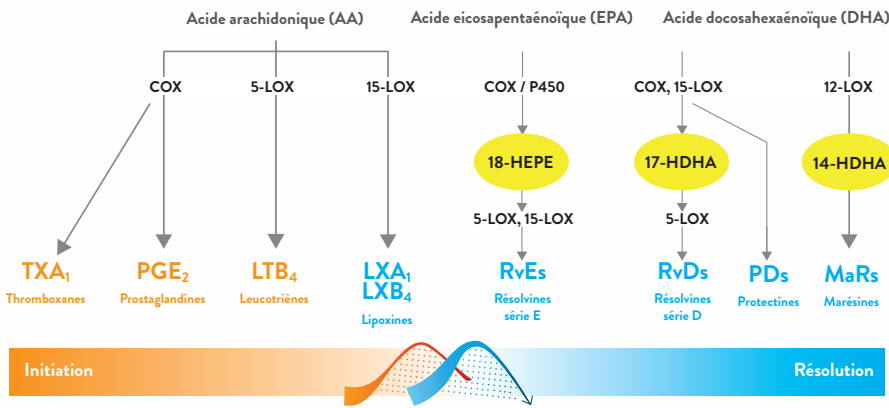
Lors de la phase de résolution de l'inflammation aiguë, des acides gras poly-insaturés à chaîne longue (poly-unsaturated fatty acids ou PUFA) sont présents dans les exsudats des tissus pour produire des SPM ^{(24) (25) (26)}. Quatre groupes de SPM avec diverses structures chimiques ont été identifiés : résolvines, protectines, marésines et lipoxines.

La majorité des SPM sont produits à partir d'acides gras oméga-3 : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) comme substrat pour les résolvines série E (RvE1–RvE3), et l'acide docosahexaénoïque (DHA) comme substrat pour les résolvines série D, pour les protectines et les marésines ⁽²⁷⁾. Ceci par des transformations intermédiaires enzymatiques via des précurseurs comme les 18-HEPE, 17-HDHA et 14-HDHA.

L'acide gras oméga-6 ou l'acide arachidonique (AA) est d'une part le substrat pour les prostaglandines pro-inflammatoires et les leucotriènes, qui jouent un rôle crucial dans l'initiation de l'inflammation ⁽¹³⁾. D'autre part, lors de la phase de résolution, l'AA est le substrat pour un groupe de SPM supplémentaires, les lipoxines ⁽²⁸⁾.

Chaque groupe de SPM exerce des activités différentes au niveau de la résolution. La résolution de l'inflammation est clôturée et l'homéostasie atteinte par le biais de leurs actions combinées.

Lipid Mediator Biosynthesis



Les acides gras oméga-3 EPA et DHA sont des substrats pour 3 groupes de SPM : les résolvines, les protectines et les marésines. L'acide gras oméga-6 AA est le substrat pour 1 groupe de SPM : les lipoxines.

SPM : Recherche dans des modèles de maladies

Les SPM ont un effet de dissolution très puissant lorsqu'ils sont administrés dans divers modèles animaux associés à l'inflammation avec des maladies humaines.

Recherche sur l'action des SPM dans des modèles animaux associés à l'inflammation avec des maladies humaines. ^{(27) (29)}

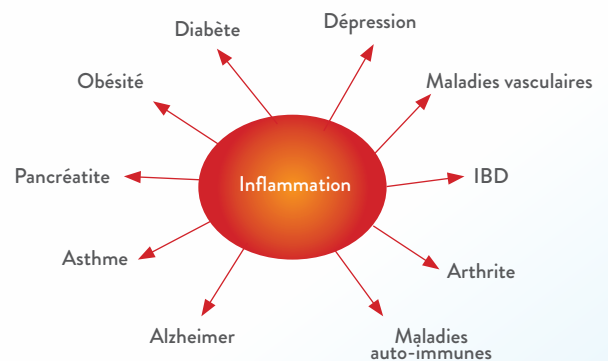
SPM	Maladies
Résolvines série E	Problèmes dermatologiques, inflammation orale, parodontite, péritonite, asthme, problèmes oculaires, douleurs inflammatoires, colite
Résolvines série D	Péritonite, problèmes dermatologiques, reperfusion rénale, problèmes oculaires, septicémie, douleurs inflammatoires, insulino-résistance induite par un état obèse
PD1 (NPD1*)	Accident vasculaire cérébral, péritonite, asthme, ischémie-reperfusion rénale, indications oculaires, maladie d'Alzheimer, neuro-dégénération
MaR1	Péritonite

* Neuro-protectines NPD1

Applications cliniques potentielles

De nombreuses maladies chroniques ont un lien avec une inflammation chronique incontrôlée ^{(5) (17)}.

Des preuves venant d'expérimentations in vitro, in vivo (animal) et ex vivo appuient le rôle que les SPM peuvent avoir dans la dissolution de l'inflammation. Une nutrition augmentant la production de SPM peut aussi être utile dans le traitement de problèmes de santé causés par une inflammation chronique. Quelques-unes de ces maladies importantes sont passées en revue ci-dessous.



Maladies articulaires : Arthrose

L'arthrose se caractérise par une augmentation des cellules inflammatoires et des biomarqueurs dans les articulations atteintes ⁽³⁰⁾. Chez les patients souffrant d'arthrite des taux inférieurs de Rvs, 17-HDHA et 18-HEPE sont corrélés à une vitesse de sédimentation plus élevée et à de la douleur ⁽³¹⁾. Un traitement par Rvs diminuerait l'inflammation articulaire, améliorerait la sévérité des symptômes de l'arthrite et stimulerait la production de matrice des chondrocytes dans des modèles animaux ⁽³²⁾.

Maladies cardiovasculaires

Des inflammations non résolues jouent un rôle important dans le développement de maladies cardio-vasculaires. Dans le cadre de la chirurgie vasculaire, des SPM ont, par exemple, été utilisés avec succès via des enveloppements vasculaires biodégradables dans des modèles animaux, empêchant ainsi une resténose et des inflammations locales. La stimulation de la résolution pourrait sans aucun doute constituer une nouvelle approche dans le traitement de l'inflammation cardiovasculaire chronique sans favoriser l'immunosuppression. ⁽³³⁾

Maladies inflammatoires de l'intestin (IBD)

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont des IBD évoluant en une altération à long terme et parfois irréversible de la structure et de la fonction gastro-intestinales ⁽³⁴⁾. Il est démontré dans des modèles animaux que les Rvs, Mar et les 17-HDHA aident à réduire les dommages tissulaires, à réduire l'inflammation et l'infiltration neutrophile, et à maintenir le poids corporel et augmenter la chance de survie ⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Cognition

La neuro-inflammation est associée à une régression cognitive ^{(39) (40)}. Lors d'une neuro-dégénération relative à la maladie Alzheimer (MA) il est constaté, post-mortem, dans les tissus cérébraux des taux inférieurs de neuro-protectine spécifique et de Rv dans le cerveau et le liquide cérébral ^{(41) (42)}. Les niveaux de lipoxine et de Rv, mesurés dans les tissus cérébraux post-mortem de patients souffrant de la MA, avaient une corrélation positive avec la fonction cognitive, enregistrée dans les Mini-Mental State Examination scores ⁽⁴³⁾.

La maladie auto-immune Sclérose en Plaques (SEP)

L'inflammation chronique est une caractéristique pathologique importante de la sclérose en plaques et suggère que la résolution de l'inflammation orchestrée par les SPM est altérée. L'examen ciblé du sang périphérique chez les patients atteints de SEP montre que toute forme de maladie est associée à divers profils de SPM et à une corrélation évidente avec la gravité de la maladie. Un lien était constaté en particulier entre les patients en rechute et atteints de SEP progressive et des taux élevés d'eicosanoïdes, alors que la majorité des SPM était réduite, parfois même jusqu'en-dessous du seuil de détection. Les défauts périphériques constatés dans les voies de résolution peuvent être considérés comme des nouveaux biomarqueurs de diagnostic et les SPM comme un ajout thérapeutique potentiellement sûr.⁽⁴⁾

Maladies métaboliques

Le dysfonctionnement des tissus gras contribue à une inflammation chronique incontrôlée et peut mener à un résultat métabolique négatif comme de l'insulino-résistance et l'obésité. Les taux de Rvs, PD, 17-HDHA, ou 18-HEPE sont faibles dans les tissus gras des personnes souffrant du syndrome métabolique et des souris obèses⁽⁴⁴⁾. Chez les personnes en surpoids avec un syndrome métabolique les 17-HDHA et 18-HEPE sont présents dans des quantités inférieures après une supplémentation avec de l'huile de poisson comparé à des contrôles en bonne santé, ce qui montre que la biosynthèse des SPM est inadéquate⁽³¹⁾. Un traitement avec des Rvs dans les adipocytes favorise la résolution avec une sécrétion accrue d'adiponectine et une diminution des adipokines pro-inflammatoires, ce qui montre une normalisation de la fonction tissulaire⁽¹⁴⁾⁽⁴⁴⁾.

L'EPA et le DHA ne sont pas des SPM

Bien que l'EPA et le DHA soient transformés en résolvines, protectines et en marésines, ils n'ont pas les mêmes propriétés que les SPM, comme la capacité de bloquer et de limiter l'infiltration de nouveaux neutrophiles et de stimuler la phagocytose des cellules apoptotiques, des bactéries et des déchets du lieu infecté. Les SPM exercent leurs effets biologiques dans la plage picomolaire-nanomolaire en activant des récepteurs spécifiques liés à la protéine G (GPCRs), alors que l'EPA et le DHA n'exercent pas de bio-activité dans ces concentrations⁽⁴⁵⁾. Vu que les

effets biologiques de l'EPA et du DHA sont soumis à plusieurs influences (comme les récepteurs et conversions enzymatiques), **un traitement direct avec des SPM** ou des métabolites intermédiaires oméga-3 comme les **18-HEPE, les 17-HDHA et les 14-HDHA** peut constituer une **approche plus ciblée et plus efficace**. Elle permet en effet de **favoriser et d'atteindre la résolution**, mieux que si on augmentait simplement la prise d'acides gras oméga-3.

Avantages d'une résolution basée sur la nutrition

LA thérapie utilisée depuis des dizaines d'années dans le cas de maladies inflammatoires chroniques et aiguës, est le blocage dans la phase d'initiation des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines) et/ou enzymes (enzymes COX-2), par des produits pharmacologiques comme les agents anti-inflammatoires non-stéroïdaux (AINS). Cependant, **anti-inflammatoire ne veut pas dire pro-résolution**. Et comme la phase d'initiation est réellement utile pour aussi lancer la résolution, les inhibiteurs traditionnels de COX-2 et de la lipoxygénase ralentissent dès lors cette résolution et mettent en péril la réaction de guérison permettant de retourner à l'homéostasie et à la guérison des tissus⁽²²⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾. Une inflammation non résolue et une réparation tissulaire inadéquate peuvent mener à une fibrose avec des dommages au niveau de la fonction de l'organe⁽¹⁾.

Une solution importante pour gérer/resoudre les infections et ensuite, éviter des maladies inflammatoires chroniques pourrait être apportée par les SPM et leurs propriétés 'pro-résolution' permettant de mener la réaction inflammatoire vers une résolution et l'homéostasie. Le fait que les SPM soient produits enzymatiquement à partir d'acides gras insaturés à longue chaîne (EPA et DHA) dans des exsudats tissulaires prouve le rôle indispensable d'une bonne nutrition pour réguler les inflammations et favoriser la résolution.

Anti-inflammatoire ne veut pas dire pro-résolution. Les SPM et leurs propriétés pro-résolution peuvent constituer une approche importante en faveur de la dissolution des inflammations sans réprimer le système immunitaire de l'hôte.⁽⁴⁸⁾

Bibliographie

1. *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. Majno G, et al. : Oxford University Press, USA; 2004.
2. *The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome*. Giugliano D, et al. : J Am Coll Cardiol. 2006;48:677-685.
3. *Immunoresolving Lipid Mediators and Resolution of Inflammation in Aging*. Recchiuti A; J Gerontol Geriatr Res. 2014;3:151.
4. *Specialized pro-resolving lipid mediators are differentially altered in peripheral blood of patients with multiple sclerosis and attenuate monocyte and blood-brain barrier dysfunction*. Kooij G, et al. : Haematologica 2020 Volume 105(8):2056-2070.
5. *Nonresolving inflammation*. Nathan C, et al. : Cell. 2010;140:871-882.
6. *Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities*. Tabas I, et al. : Science. 2013;359:166-172.
7. *Atherosclerosis: the new view*. P. Libby. : Sci Am. 2002;286:46-55.
8. *Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms*. Mushtaq G, et al. : Saudi J Biol Sci. 2015;22:4-13.
9. *Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome*. Fuentes E, et al. : Mediators Inflamm. 2013;2013:136584.
10. *Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration*. Parmeggiani F, et al. : Mediators Inflamm. 2012;2012:546786.
11. *Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured?* Franceschi C. Nutr Rev. 2007;65:5173-176.
12. *Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation*. Lawrence T, et al. : Nat Rev Immunol. 2002;2:787-795.
13. *Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects*. Samuelsson B, et al. : Science. 1987;237:1171-1176.
14. *Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases*. Spite M, et al. : Cell Metab. 2014;19:21-36.
15. *Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology*. Serhan CN: Nature. 2014;510:92-101.
16. *Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms*. Serhan CN, et al. : FASEB J. 2007;21:325-332.
17. *Resolution of inflammation: the beginning programs the end*. Serhan CN, et al. : Nat Immunol. 2005;6:1191-1197.
18. *Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution*. Serhan CN, et al. : Curr Opin Pharmacol. 2013;13:632-640.
19. *A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution*. Serhan CN: Histochem Cell Biol. 2004;122:305-321.
20. *Lipoxin A4 stable analogs are potent mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-linked lipoxin A4 receptor*. Maddox JF, et al. : J Biol Chem. 1997;272:6972-6978.
21. *Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression*. Arel A, et al. : Nat Immunol. 2006;7:1209-1216.
22. *Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes*. Schwab JM, et al. : Nature. 2007;447:869-874.
23. *Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements*. Chiang N, et al. : Nature. 2012;484:524-528.
24. *Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution*. Levy BD, et al. : Nat Immunol. 2011;12:612-619.
25. *Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autocoids in anti-inflammation*. Hong S, et al. : J Biol Chem. 2003;278:14677-14687.
26. *Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing*. Serhan CN, et al. : Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated J Exp Med. 2000.
27. *Resolvins and protectins in inflammation resolution*. Serhan CN, et al. : Chem Rev. 2011;111:5922-5943.
28. *Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution*. Serhan CN: Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005;73:141-612.
29. *Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?* Serhan CN: Am J Pathol. 2010;177:1576-1591.
30. *The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis*. Sellam J, et al. : Nat Rev Rheumatol. 2010; 6(1): p. 623-35.
31. *Specialised pro-resolving mediators of inflammation in inflammatory arthritis*. Barden AE, et al. : Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2016; 107: p. 24-9.
32. *Proresolving and cartilage-protective actions of resolvin D1 in inflammatory arthritis*. Norling LV, et al. : JCI Insight. 2016; 1(5): p. e85922.
33. *Specialized pro-resolving mediators in cardiovascular diseases*. Fredman G, et al. : Mol Aspects Med. 2017 December; 58: 65-71.
34. *The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease*. Bouma G, et al. : Nat Rev Immunol, 2003, 3(7): p. 521-33.
35. *Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis*. Anita M, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 2005. 102(21): p. 7671-6.
36. *Omega-3 Fatty Acid-Derived Mediators 17(R)-Hydroxy Docosahexaenoic Acid, Aspirin-Triggered Resolvin D1 and Resolvin D2 Prevent Experimental Colitis in Mice*. Bento AF, et al. : J Immunol, 2011. 187(4): p. 1957-69.
37. *Omega-6 docosapentaenoic acid-derived resolvins and 17-hydroxydocosahexaenoic acid modulate macrophage function and alleviate experimental colitis*. Chiu CY, et al. : Inflamm Res, 2012. 61(9): p. 967-76.
38. *Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis*. Marcon R, et al. : J Immunol, 2013. 191(8): p. 4288-98. 409-15.
39. *Inflammation of the brain in Alzheimer's disease: implications for therapy*. McGeer PL, et al. : J Leukoc Biol, 1999. 65(4): p. 409-415.
40. *Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders*. Yaffe K, et al. : Neurology, 2003. 61(1): p. 76-80.
41. *A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease*. Lukiw W, et al. : J Clin Invest, 2005. 115(10): p. 2774-83.
42. *Pro-resolving lipid mediators improve neuronal survival and increase Aβ42 phagocytosis*. Zhu M, et al. : Mol Neurobiol, 2016. 53(4): p. 2733-49.
43. *Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease*. Wang X, et al. : Alzheimers Dement, 2015. 11(1): p. 40-50 e1-2.
44. *Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology*. Claria J, et al. : Mol Aspects Med, 2017.
45. *Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution*. Serhan CN, et al. : Curr Opin Pharmacol. 2013;13:632-640.
46. *A new strategy for the identification of novel molecules with targeted proresolution of inflammation properties*. Navarro-Xavier RA, et al. : J Immunol. 2010;184:1516-1525.
47. *Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E2-mediated lipoxin A4 production*. Chan MM, et al. : J Immunol. 2010;184:6418-6426.
48. *Specialized pro-resolving lipid mediators: A new class of non-immunosuppressive and non-opioid analgesic drugs*. Fattori V, et al. : Pharmacological Research Volume 151, January 2020, 1045-49.