



GIORNALE ITALIANO
di
**infettivologia
pediatrica**
ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

1

2007

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Mediatori lipidici, infezioni e infiammazioni: evoluzione delle conoscenze e prospettive terapeutiche

G. Caramia¹, V. Fanos²

¹Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Specializzata Materno-Infantile "G. Salesi", Ancona;

²Direttore Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido, Università degli Studi di Cagliari

Cenni storici

L'affascinante cammino nei secoli della scienza medica, con la frenetica evoluzione del sapere scientifico degli ultimi decenni e il sovrapporsi quotidiano di nuove acquisizioni, è tale da permetterci di constatare che, molto spesso, conoscenze in campi diversi e ben distinti hanno in realtà stretti rapporti e interconnessioni.

Alla fine degli anni venti, nel 1929, dopo tanti secoli di studi e ricerche nel tentativo di trovare un rimedio alle infezioni, o come disse Paul Ehrlich, "i proiettili magici" contro i batteri, Alexander Fleming scopre quella che chiama la "Penicillina". Purtroppo però i risultati delle sue osservazioni e sperimentazioni sull'uomo cadono nell'indifferenza totale del Medical Research Club di Londra (1).

Lo stesso anno G. Burr e M. Burr scoprono, in un campo completamente diverso, quello nutrizionale, che l'acido linoleico (AL), capostipite degli acidi grassi della serie omega-6, e l'acido alfa-linolenico (AaL), capostipite della serie omega-3, sono indispensabili per la salute dell'uomo il quale, non essendo in grado di sintetizzarli, deve introdurli con gli alimenti per mantenere lo stato di benessere (2). Vengono pertanto denominati acidi grassi essenziali (AGE) e per la presenza di doppi legami anche acidi grassi polinsaturi (PUFA). Nel 1935 U. von Euler identifica nelle vescichette seminali delle sostanze che chiama prostaglandine proprio perché trovate in piccole quantità nel liquido prostatico e nella prostata.

Sempre nel 1935, in ambito infettivologico, G. Domagk scopre l'efficacia antibatterica del Prontosil per cui nel 1939 gli viene conferito il

Premio Nobel, che però deve rifiutare perché il Fürher fin dal 1937 aveva proibito a tutti i cittadini del III Reich di ricevere riconoscimenti dalla Fondazione Nobel.

Negli anni successivi le ricerche sono proseguite e possiamo affermare senza dubbio che gli anni '40 hanno costituito il decennio più fecondo e "l'età d'oro" nella storia dell'antibiotico-terapia. Infatti, grazie all'enorme sviluppo tecnologico industriale e per la necessità di curare i tanti feriti della seconda guerra mondiale, si è assistito alla ricomparsa della Penicillina di Fleming e alla sua messa a punto e produzione su vasta scala. La Penicillina, dalla quale sono derivate poi tutte le penicilline oggi disponibili, è stato il primo dei tanti antibiotici che hanno preso l'avvio in questo decennio. Subito dopo sono seguiti la streptomina, primo aminoglicoside capostipite di tutti quelli oggi conosciuti, e primo antitubercolare, le tetracicline, il cloramfenicolo, l'acido paraminosalicidico (PAS), l'isoniazide ma soprattutto le cefalosporine, gli antibiotici più diffusi ed usati nel mondo, giunte oggi alla quarta generazione, e scoperte da G. Brotzu a Cagliari partendo dal *Cephalosporium acremonium*, chiamato poi *Acremonium Brotzu*. Nei decenni che sono seguiti la ricerca di nuovi antibiotici si è progressivamente affievolita, sia per il buon controllo, con i farmaci a disposizione, della patologia infettiva più frequente, sia per la difficoltà di scoprire molecole veramente nuove ed importanti, sia per i notevoli costi economici (1).

Mentre evolvono le importanti conquiste terapeutiche anti infettive, frutto anche dei numerosi studi di microbiologia già iniziati da L. Spallanzani (1729-1799), fondatore della mi-

crobiologia sperimentale che aveva coniato e introdotto nella letteratura medica il termine “germe” nel 1780, sull’altro versante nel 1940 Kellaway e Trethewie notano che i polmoni di animali da esperimento precedentemente sensibilizzati, quando vengono stimolati dall’antigene, liberano una sostanza che determina una reazione infiammatoria e quindi la contrazione della muscolatura liscia (3). Tale sostanza viene inizialmente denominata “sostanza a lenta reazione” o “slow reacting substance” (SRS) e, successivamente, “sostanza a lenta reazione dell’anafilassi” o “slow reacting substance of anaphylaxis” (SRS-A) (4). Con il proseguire degli studi nel 1958 Bergström e Samuelsson scoprono la struttura delle prostaglandine, ottenendole anche per via sintetica, e la loro capacità di produrre citochine pro infiammatorie. Nel 1979 viene introdotto il termine leucotrieni (LT), per il riscontro che questi vengono prodotti dai leucociti e per la presenza nella loro struttura di tre doppi legami coniugati (“trienne”) (5). Anche questi svolgono un’azione pro infiammatoria e danno luogo a citochine pro infiammatorie.

I frutti delle numerose ricerche in tale ambito si sono però avuti soprattutto negli anni ’80 caratterizzati dal Nobel per la medicina nel 1982 a Sune K. Bergström (1916-2004), Bengt Ingemar Samuelsson e John Robert Vane (1927-2004) per “le scoperte sulla biochimica e fisiologia delle prostaglandine, e su altre molecole analoghe biologicamente attive” (6). È quindi seguita la scoperta del trombossano, la biosintesi e la struttura dei leucotrieni (7). Viene anche introdotto il termine cisteinil-leucotrieni (CysLT) per differenziare i leucotrieni contenenti cisteina, i LTC₄, LTD₄, LTE₄, che si possono identificare con la SRS-A, dai leucotrieni LTA₄ e LTB₄.

Nel 1984 Serhan e Coll. scoprono che, leucociti attivati dell’uomo, producono, dall’acido arachidonico (AA), dei mediatori lipidici eicosanoidi con azione anti-infiammatoria, denominati lipoxine (LX) (8). Più recentemente, dopo il 2000, è seguita la scoperta delle resolvine (Rv. resolution phase interaction products cioè prodotti che intervengono nella fase di risoluzione del processo infiammatorio) derivate dall’acido eicosapentaenoico (EPA) (RvE), e dall’acido docosaesaenoico (DHA) (RvD), e, sempre derivate dall’DHA, delle protectine (PD) o neuroprotectine (NPD) (9-12) tutte con azione anti infiammatorie (Tabella 1).

Con l’evolvere delle conoscenze, è emersa sempre più chiaramente l’esistenza di strette connessioni fra infezioni ed AGE della dieta. Questi ultimi rappresentano infatti fin dal concepimento, il substrato dal quale deriva, per l’azione di noxae patogene, una serie di mediatori lipidici e citochine coinvolti in tutti i processi infettivi ed infiammatori acuti e cronici mentre i mediatori lipidici possono risultare di estremo interesse in alcune gravi patologie associate alla terapia antibiotica (13-15).

Metabolismo e sintesi dei mediatori lipidici: leucotrieni, lipoxine, resolvine e protectine

Oggi è a tutti noto che nei fosfolipidi delle membrane di tutte le cellule dell’organismo si trovano gli AGE o PUFA, l’AL e l’AaL, in rapporto al tipo di lipidi introdotti con l’alimentazione, a fattori genetici, all’attività fisica ecc. Da questi, in seguito ad una alterazione della membrana cellulare di origine infettiva, traumatica, metabolica, ormonale e/o da altri stimoli, vengono liberati nel microambiente intra-extracellulare, attraverso l’attivazione di enzimi specifici, le fosfolipasi A₂ (PLA₂) ed in particolare la PLA₂ citosolica, gli acidi grassi a lunga catena o LCPUFA (Tabella 1).

Pertanto, dall’AL derivano l’acido gamma linoleico (AGL), il diomogammalinoleico (DGL) e l’acido arachidonico (AA), mentre, dall’AaL, l’acido eicosapentaenoico (EPA) e il docosaesaenoico (DHA) (16, 17).

Per azione degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX), dall’AGL e dal DGL, si formano i trombossani e le prostaglandine della serie-1 (TX1 e PG1) e i leucotrieni della serie-3 (LTA3, LTC3, LTD3) che hanno un’azione moderatamente infiammatoria (Tabella 1).

Dall’AA, liberato dai fosfolipidi di membrana, e disponibile alla azione degli enzimi cicloossigenasi (COX) si formano: trombossani della serie-2 (TXA2) con spiccata azione aggregante le piastrine; prostaglandine della serie-2 (PGG2) responsabili della produzione di citochine con potente azione pro infiammatoria quali IL-1, IL-1 mRNA, IL-1β, IL-6, interferone gamma (IFNgamma), TNFalfa (17,18); il fattore di attivazione delle piastrine (PAF), potente aggregatore delle piastrine, attivatore dei leucociti e del metabolismo dell’AA. Alcuni di

questi fattori sembrano giocare un ruolo di primo piano nella patogenesi di numerose patologie, dall'artrite reumatoide, all'asma, allo shock tossico, al rigetto del trapianto renale ecc. Inoltre l'AA sequestrato dalla membrana nucleare, entra in contatto con la proteina che attiva la 5-lipossigenasi (FLAP) determinando così la formazione dell'enzima 5-lipoossigenasi (5-LO). Quest'ultimo da un lato determina la formazione del leucotriene instabile 5-HPETE (acido 5S-idrossi perossi-eicosatetraenoico), dal quale deriva per deidratazione il 5-HETE (acido 5-idrossi-eicosatetraenoico) che favorisce la flogosi non allergica, e dall'altro del leucotriene A_4 (LTA_4) intermedio fondamentale nella sintesi dei leucotrieni a valle. Da quest'ultimo derivano infatti tutti i leucotrieni della serie-4: il LTB_4 , potente fattore chemiotattico per i neutrofili, e i $CysLT$ LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 tutti con spiccata azione pro infiammatoria (Tabella 1) (16, 17, 19).

I leucotrieni, in quanto derivati dall'acido arachidonico, appartengono pertanto alla famiglia degli acidi grassi bioattivi o mediatori lipidici e al grande gruppo di molecole chiamate eicosanoidi.

Diversamente dalle prostaglandine, che sono generate da una miriade di cellule e tessuti, i leucotrieni sono prodotti da un ristretto numero di cellule. Infatti sono prodotti, per sintesi transcellulare, soprattutto da neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, macrofagi e cellule endoteliali. I neutrofili, macrofagi, monociti, risultano essere i maggiori produttori cellulari di LTB_4 , mentre eosinofili, basofili, macrofagi, mastociti ed in misura minore i linfociti T, producono anche i $CysLT$. Cellule epiteliali e soprattutto cellule endoteliali e muscolari lisce producono invece prevalentemente i $CysLT$ (Tabella 1) (16-18).

Mentre evolvevano queste conoscenze, nel 1984 Serhan e Coll. hanno evidenziato, come su riportato, che, da leucociti attivati dell'uomo, vengono prodotte nelle reazioni multicellulari infiammatorie, per azione sequenziale delle lipossigenasi (15-LO) sull'acido arachidonico, un altro gruppo di mediatori lipidici eicosanoidi, fino ad allora sconosciuti, e denominati lipoxine (LX), con azione anti-infiammatoria (8). Infatti l'acido arachidonico delle cellule attivate da stimoli diversi, invece di dar luogo a 5-LOX e a LTA_4 , determina la produzione di 15-LOX e la formazione di acido 15S-idrossi-eicosatetraenoico (15-HETE) che, as-

sunto dai neutrofili, da luogo all'epoxitetraene e quindi, per idratazione, alla LXA_4 e al suo isomero la LXB_4 , mediatori lipidici nativi. Mediatori lipidici epimeri, la 15-epi- LXA_4 e la 15-epi- LXB_4 , possono essere generati anche dall'aspirina, per azione delle ciclossigenasi-2 (COX2) (8, 18, 20, 21). Le LX vengono inoltre prodotte nei vasi sanguigni anche dalle piastrine ad opera delle 12-lipossigenasi (12-LO).

Le LXA_4 , LXB_4 e i rispettivi epimeri, tendono a risolvere il processo infiammatorio con una azione immunomodulatrice sulle cellule dendritiche, linfociti Th1 e Th2, inibitoria su neutrofili ed eosinofili e stimolando, attraverso un processo attivo, l'afflusso dei monociti e la fagocitosi dei polimorfonucleati (PMN) apoptotici. Viene così prevenuto il danno vascolare e la liberazione di sostanze chemiotattiche fin dall'inizio del processo infiammatorio (14, 22-27).

Pertanto, in seguito a numerose indagini, attualmente si ritiene che, durante la progressione degli eventi infiammatori, l'interazione fra piastrine, leucociti ed altre cellule, stimoli la formazione di LX e LXB_4 . Queste, attraverso dei segnali programmati, promuovono attivamente la risoluzione del processo infiammatorio, riducendo l'afflusso di nuovi neutrofili e l'adesione alle cellule endoteliali nella sede dell'infiammazione, riducendo la permeabilità vascolare, favorendo l'infiltrazione non flogistica di monociti, utili per la risoluzione delle lesioni, e stimolando i macrofagi (28-30). Questi ultimi, oltre ad inibire la produzione di citochine pro infiammatorie e a produrre citochine anti-infiammatorie quali il transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), inglobano ed eliminano i neutrofili apoptotici drenandoli, attraverso i vasi linfatici, ai linfonodi satelliti e ripulendo così la sede dell'infiammazione (25, 31, 32).

Oltre ai derivati lipidici ora citati, vanno ricordati altri recentemente evidenziati nel plasma umano che intervengono nel processo infiammatorio. Infatti l'acido eicosapentaenoico (EPA), che agisce come substrato all'azione degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX) per formare, dalle stesse cellule pro infiammatorie, mediatori meno potenti quali la 3-serie di PG, TX, la 5-serie di LT e gli idrossi-EPA, da luogo, per azione delle COX, alle resolvine della serie E (RvE_n) attive nella risoluzione del processo infiammatorio (9, 10, 33, 34). Dall'acido docosaesaenoico (DHA) delle

stesse cellule invece, per azione delle 5-LOX, vengono prodotte le resolvine della serie D (RvD₁) e le protectine (PD₁), denominate anche docosatrieni (DT) in quanto contengono una struttura trienica, e chiamate neuroprotectine (NPD₁) quando vengono prodotte dalle cellule nervose (11, 25, 35, 36).

Mediatori lipidici epimeri delle RvE₁, delle RvD₁ e delle PD₁, possono essere generati dall'aspirina, per azione delle ciclossigenasi-2 (COX2) ed hanno un effetto terapeutico nella sede d'infezione simile alle molecole originali (12, 25, 37-40). Tutti questi mediatori lipidici, prodotti durante le interazioni transcellulari in seguito a traumi, infezioni, processi infiammatori, oltre a proteggere i tessuti dalla infiltrazione e dalle lesioni determinate dai leucociti, regolano l'espressione dei geni pro infiammatori.

Subito dopo le LXA₄, le resolvine della serie E (RvE₁) sono le prime ad intervenire seguite dalle resolvine della serie D, le RvD₁, e dalle protectine (PD₁) o neuroprotectine D₁, (NPD₁) dando luogo ad una serie di eventi chiamati "catabasis" cioè risoluzione del processo infiammatorio, con riduzione del numero di neutrofili affluiti nella sede d'infiammazione e accelerazione del ritorno alla normalità delle strutture coinvolte (12, 25, 37, 41).

Effetti clinici dei mediatori lipidici

La capacità dei CysLT di determinare la contrazione della muscolatura liscia, si estrinseca clinicamente, anche dopo la loro inalazione, in ostruzione bronchiale in soggetti sani ed asmatici (18.) In particolare nell'uomo, i LTC₄ e LTD₄, sono, come broncocostrittori, approssimativamente 3000 volte più potenti dell'istamina.

Nei soggetti asmatici fattori infettivi, fisici, chimici ed immunologici, stimolano le cellule polmonari e le varie cellule presenti nelle vie aeree, a produrre i CysLT che vengono riscontrati in notevole quantità nelle urine (42), nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) (43) e nell'espettorato (44). Questi modulano la produzione di citochine pro-infiammatorie, favoriscono l'afflusso e la sopravvivenza delle cellule infiammatorie, neutrofili ed eosinofili, contribuendo così al mantenimento del processo infiammatorio (45). Concorrono inoltre alla disfunzione neuronale, all'aumento della pro-

liferazione dei fibroblasti polmonari, per una interazione con le prostaglandine, alla sintesi del collagene e al rimodellamento delle vie aeree, con i chiari risvolti sintomatologici. Modulano anche l'attività di vasodilatazione e permeabilità microvascolare, con edema tissutale, aumentata secrezione di muco e diminuita clearance muco-ciliare, con le ovvie conseguenze cliniche (45).

Nei soggetti con rinite allergica, il challenge nasale con l'allergene in causa, determina un incremento dose-dipendente dei CysLT che è correlato anche con la gravità dei sintomi nasali (46).

Nei soggetti fibrosi cistici (FC), i livelli di CysLT sono correlati con la gravità della malattia e l'atopia accentua tale riscontro. Nello sputo i CysLT, espressione della infiltrazione neutrofila e della gravità dell'ostruzione delle vie aeree, sono rappresentati per oltre il 90% da LTD₄, e la loro quantità è strettamente correlata con i livelli urinari e con il grado di ostruzione bronchiale, per cui si è cercato di migliorare il decorso clinico con adeguati apporti dietetici di lipidi (47, 48).

La prima dimostrazione della presenza di lipossina in un quadro clinico infiammatorio è stato ottenuto dall'esame del lavaggio bronchiale di pazienti con grave patologia polmonare (49) e una indiretta conferma di questa loro attività è inoltre emersa dal riscontro di una carenza di LXA₄ nel parenchima polmonare dei FC. Questi ed altri risultati evidenzieranno che, in seguito alla carenza omeostatica delle lipossine, l'infezione batterica nell'apparato respiratorio dei fibrosi cistici determina un eccesso di neutrofili e di IL-8, l'esplosione infiammatoria, il danno tissutale e l'incapacità ad eliminare i batteri dalla sede infettata (14, 15, 24). A conferma di ciò, nel topo con infezioni delle vie aeree, la somministrazione di analoghi di LXA₄ riduce l'accumulo di polimorfonucleati, aumenta quello dei linfociti e favorisce la guarigione delle infezioni da *Ps. aeruginosa* (14).

Nella patogenesi della fibrosi cistica viene pertanto oggi ad inserirsi un nuovo fattore che potrebbe rivelarsi di notevole importanza in ambito terapeutico.

Anche le RvE₁ su citate, per la loro azione anti infiammatoria ed immunoregulatoria stanno evidenziando il ruolo benefico in molte patologie croniche nelle quali l'infiammazione è un aspetto chiave della patogenesi. Ta-

li composti, oggi identificati con metodiche analitiche molto sofisticate e prodotti anche per sintesi, svolgono azione anti infiammatoria nell'animale da esperimento riducendo l'infiltrazione di leucociti (PMN) e la distruzione dei tessuti da parte dei neutrofili (50). Inibiscono inoltre la produzione di composti pro infiammatori compresi IL-12p40, TNF-alfa, e di ossido nitrico e vengono attivati dall'aspirina (9, 12, 34, 50). In culture cellulari EPA e DHA inibiscono la produzione di IL-1 β e TNF α dai monociti e la produzione di IL-6 e IL-8 dalle cellule endoteliali delle vene, citochine che diminuiscono in soggetti volontari alimentati con olio di pesce (36).

Recentemente sono stati identificati ed isolati anche una RvE2 ed un altro composto sintetico della RvD1, con uguali effetti terapeutici simili ai prodotti naturali (51, 52).

Le protectine e le neuroprotectine (PD₁ o NPD₁) prodotte dai neutrofili e dal tessuto nervoso nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta, hanno un'azione immunoregolatoria e protettiva nei vari parenchimi ed in particolare sulla retina e sul sistema nervoso e nell'apparato respiratorio in corso di asma allergico (53). Riducono anche l'afflusso e il numero dei PMN negli essudati contrastandone l'attivazione, bloccano in vivo la migrazione delle cellule T, inibiscono la secrezione di TNF-alfa e di interferon gamma e promuovono l'apoptosi e la risoluzione del processo infiammatorio (12, 25, 39, 53). A conferma di ciò del tutto recentemente è stata evidenziata, con particolari metodiche spettrometriche, la presenza di RvD1 e PD1 nei neutrofili e nel sangue, la produzione di PD₁ e la sua azione antinfiammatoria in soggetti allergici asmatici (53, 54). È stato anche evidenziato che gli stereoisomeri delle protectine hanno una uguale efficacia terapeutica (39).

Evoluzione delle prospettive terapeutiche dei mediatori lipidici

Da quanto fin qui esposto emerge chiaramente che il progredire delle conoscenze ha stimolato gli studiosi, nel corso degli anni, a riportare nell'uso clinico le varie acquisizioni sperimentali prospettando ipotesi e strategie terapeutiche per prevenire e/o combattere i processi infiammatori e la sintomatologia correlata.

Per controllare il rilascio e gli effetti dei CysLT, sono stati così proposti, da oltre dieci

anni, quattro tipi di farmaci: gli antagonisti recettoriali dei cisteinil-leucotrieni (Montelukast, Pranlukast e Zafirlukast), gli inibitori della sintesi delle 5-lipossigenasi (Zileuton), gli antagonisti o inibitori della FLAP, gli inibitori della fosfolipasi A2 (PLA2) e, più recentemente gli inibitori dei recettori dei leucotrieni B4 (BLTRAs: Amelubant) (23, 48).

Attualmente i farmaci in commercio più usati sono gli antagonisti dei cisteinil-leucotrieni, Montelukast e Zafirlukast, il cui meccanismo d'azione consiste nel bloccare i recettori dei CysLT per impedire o limitare la loro azione eziologica nell'asma, nella rinite allergica, nelle infezioni virali.

Fra questi il Montelukast è il farmaco utilizzato in tutte le varie fasi dell'età evolutiva, a partire dai 6 mesi di vita. Infatti, in uno studio sia pur limitato, di bambini di età compresa tra i 5-20 mesi colpiti da bronchiolite grave scarsamente responsiva ai corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori il Montelukast ha determinato il miglioramento clinico entro 1 settimana (55).

Inoltre in un recente studio in doppio cieco contro placebo su bambini di età compresa tra i 3 mesi e i 3 anni affetti da bronchiolite da virus respiratorio sinciziale il Montelukast ha determinato il miglioramento dei sintomi diurni e notturni e della frequenza delle esacerbazioni (56). Anche la tollerabilità è risultata ottima (57). Alla luce di questi risultati, vi sono fondati motivi per ritenere che tale prassi terapeutica sia efficace ed indicata anche nei FC dato che, in tali soggetti, le infezioni virali respiratorie, in particolare da virus respiratorio sinciziale, anche oltre i 5 anni, sono responsabili di un deterioramento della funzionalità polmonare e di ospedalizzazioni (58). Inoltre nei soggetti FC di età anche maggiore la somministrazione di Montelukast ha evidenziato di migliorare alcuni parametri respiratori, di ridurre la eosinofilia, la ECP, l'IL-8 e di aumentare l'IL-10 (59).

Da una recente indagine multicentrica in doppio cieco protratta per dodici mesi, condotta in un consistente numero di soggetti di età compresa fra i 2 e i 5 anni con asma intermittente di media gravità (secondaria ad infezioni delle vie aeree superiori da rinovirus, coronavirus, virus respiratorio sinciziale, responsabili dell'85% delle manifestazioni asmatiche in età pediatrica, il Montelukast, nella dose di 4-5 mg/die secondo dell'età, in unica somministrazione per os, ha ritardato la comparsa

del primo episodio di asma di circa due mesi, riducendo anche il loro numero e il fabbisogno di corticosteroidi inalatori (ICS) del 30%, di beta-agonisti del 40% e i casi di ospedalizzazione (60-62). Nell'indagine è risultato che il Montelukast ha ridotto anche la frequenza del comune raffreddore per cui, in considerazione che tutte le infezioni virali su riportate sono prevalentemente stagionali, la terapia preventiva dovrebbe essere iniziata nei soggetti a rischio prima della stagione autunno-inverno.

Tali risultati sono migliori di quelli ottenuti, in queste condizioni patologiche, con la terapia ICS che è il cardine del trattamento dell'asma (63, 64). Questo è dovuto al fatto che il Montelukast blocca in particolare la sintesi dei LTC₄, in concentrazione molto elevata nella secrezione nasale dei bambini con infezioni delle vie aeree superiori, e wheezing, e, a livelli più bassi, nelle infezioni limitate solo alle vie aeree superiori mentre i corticosteroidi bloccano l'infiltrazione eosinofila e la sua componente infiammatoria ma non sarebbero attivi sulla sintesi dei LTC₄ (63, 65). Tutto ciò conferma il ruolo dei leucotrieni e degli antileucotrieni nella sintomatologia delle infezioni indotte da diversi virus respiratori anche in soggetti non asmatici e la loro possibile azione terapeutica in alcune situazioni patologiche (56, 65).

Il Montelukast inoltre riduce la percentuale dei giorni con sintomi asmatici ed incrementa la percentuale dei giorni senza sintomi nei bambini di età compresa tra i 2 e 5 anni con asma persistente (45).

Una ulteriore conferma dell'efficacia del Montelukast emerge anche da una indagine in doppio cieco, crossover contro placebo, condotta su pazienti con asma moderato, volto a valutare la funzionalità delle piccole vie aeree prima e dopo la somministrazione di metacolina, utilizzando la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). Tale indagine ha evidenziato un netto miglioramento della funzionalità delle piccole vie aeree in seguito al trattamento con Montelukast (66, 67).

Attualmente, in base a varie indagini, metanalisi e linee guida, tali antagonisti dei cisteinil-leucotrieni sono indicati in pazienti della prima-seconda infanzia con asma intermittente da infezioni virali delle vie respiratorie, nella profilassi dell'asma da sforzo e nell'asma indotta dall'aspirina, nell'asma lieve e moderata non adeguatamente controllata dalla terapia inalante corticosteroidica, associando, al bi-

sogno, beta 2 agonisti ad azione breve sotto i 5 anni e a lunga durata nei bambini più grandi.

Nell'asma grave possono inoltre essere associati ai ICS ed ai beta 2 agonisti a lunga durata nonostante non sia ancora chiara la loro efficacia terapeutica e/o se possano permettere una riduzione delle dosi di ICS somministrati (68-72).

Oltre agli interessanti risultati terapeutici della patologia asmatica ottenuta dagli antileucotrieni, ed in particolare dal Montelukast, buoni risultati sono stati riportati anche in una serie di condizioni patologiche, nelle quali concorre almeno in parte l'azione infiammatoria dei CysLT.

Fra questi ci sembra interessante citare quelli ottenuti in soggetti con rinite allergica e/o dermatite atopica, spesso con asma concomitante (73), anche se il miglioramento clinico e i parametri laboratoristici non hanno interessato tutti i soggetti trattati (74), e in pazienti con poliposi nasali ed asma (75). Risultati simili sono stati ottenuti nell'otite media effusiva (76), nelle ustioni gravi (77), nelle sindromi da apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) da l'ipertrofia adenotonsillare in quanto secondo alcuni l'ipertrofia sarebbe secondaria ad un processo infiammatorio che si estenderebbe a tutte le vie aeree superiori, turbinati nasali e palato molle compreso, che trae vantaggio dall'azione antiflogistica del Montelukast.

Questo, unitamente a molte altre indagini, spiegherebbe i positivi risultati terapeutici ottenuti con il Montelukast in tale condizione patologica e in tutte quelle con infiammazione allergica (78).

Risultati alquanto deludenti sono stati invece ottenuti recentemente con gli inibitori dei recettori dei leucotrieni B₄ (BLTRAs: Amelubant) (48). Tale preparato è stato proposto per bloccare l'azione infiammatoria del LTB₄ prodotto dai numerosi neutrofili presenti nell'apparato respiratorio dei FC e responsabili del progressivo deterioramento della funzione polmonare. Il suo impiego è stato però sospeso in fase sperimentale per il rischio di gravi complicanze a carico dell'apparato respiratorio (48).

Notevoli speranze suscitano invece le liposine per la loro azione regolatoria sulla infiammazione degli asmatici, e in ambito di animali da esperimento, nel ridurre l'infiammazione allergica, nel bloccare la secrezione di IL-8 e l'accumulo di neutrofili nelle infezioni da *Ps. aeruginosa* dei topi fibrocistici (14, 26).

Le lipossine ed i loro analoghi hanno dimostrato un ruolo omeostatico anche nell'asma da intolleranza all'aspirina, in quella steroide dipendente, in molte condizioni patologiche quali malattie cardiovascolari, gastrointestinali, renali ed altre ancora nelle quali il quadro infiammatorio incontrollato gioca un ruolo determinante nella loro patogenesi (79, 80).

Nell'artrite dell'uomo e nelle malattie infiammatorie cutanee, per uso topico, la LXA4 antagonizza la liberazione di sostanze e citochine pro-infiammatorie, IL-1 beta e IL-6 ed IL-8, da parte dei fibroblasti della sinovia (26).

Una carenza di LXA4 con aumento dei leucotrieni è stata recentemente riportata per la prima volta anche nei soggetti con grave asma evidenziando così, come un ulteriore possibile fattore patogenetico infiammatorio, lo squilibrio biosintetico degli eicosanoidi pro ed anti infiammatori (81). I diminuiti livelli sierici di lipossine nell'asma grave sarebbero correlati con il FEV1 e il più basso rapporto lipossine/cisteinil-leucotrieni riscontrato evidenzerebbe l'effetto protettivo delle lipossine (82).

Del tutto recentemente è stato evidenziato che anche la RvE1 derivata dall'EPA, in particolare se somministrata con l'aspirina, è in grado di ridurre, nell'animale da esperimento e in dosi nano molar, per la sua potente attività antiinfiammatoria, la flogosi peritoneale e di risolvere la colite infiammatoria, simile al morbo di Crohn, indotta sperimentalmente. Ciò avviene in seguito alla riduzione dell'infiltrazione leucocitaria e dell'espressione dei geni pro infiammatori facendo così ipotizzare che la RvE1 potrebbe rappresentare una alternativa nelle terapie della patologia infiammatoria cronica dell'intestino quale il morbo di Crohn e la colite ulcerosa (83). Quanto ora riportato fa inoltre ritenere che il benefico effetto dei PUFA, associati all'aspirina nel famoso studio GISSI di oltre 11.000 pazienti con patologia cardiovascolare, sia almeno in parte dovuto alla concomitante azione anti infiammatoria della RvE1, a quel tempo non note.

Nella periodontite aggressiva localizzata dell'uomo, caratterizzata da spiccata perdita di parenchima osseo, le varie lipossine sono risultate inattive sui neutrofili mentre questi ultimi sono molto sensibili alla RvE1 in quanto quest'ultima si lega ai neutrofili in una sede distinta da quella delle lipossine. A conferma di ciò l'applicazione topica nell'animale da esperimento della RvE1 riduce l'infiltrazione neu-

trofila e la perdita di parenchima osseo portando alla risoluzione del quadro infiammatorio (84).

La riduzione della infiltrazione neutrofila ad opera delle RvE1 viene aumentata con l'uso della RvD1 la cui formula chimica è stata recentemente identificata dai PMN e dalle cellule della glia dell'uomo. Questo ha dato luogo alla produzione di vari composti sintetici con ottima attività terapeutica in ambito sperimentale (39) e apre nuove possibili prospettive terapeutiche nell'uomo. Si potrebbero così chiarire i numerosi dati della letteratura che riportano effetti benefici dalla supplementazione nella dieta di composti contenenti il DHA e capire se e quanto ciò sia dovuto alle resolvine della serie D, le RvD1, delle quali è stato ottenuto il prodotto per sintesi, e alle protectine le PD1/NPD1.

Considerazioni conclusive

Fin dal tempo dei latini, i termini "rubor, tumor, calor, dolor et lesa functio" stanno ad indicare un processo infiammatorio. Tale processo, secondario a stimoli infettivi, traumatici, chimici, immunitari o di altra natura, è attualmente riconosciuto essere dovuto ad un accumulo di leucociti, mastociti e piastrine che liberano vari tipi di mediatori. Questi sono di natura lipidica (eicosanoidi), proteica (citochine e chemochine) ed anche gassosa (ossido nitrico, monossido di carbonio, specie reattive dell'ossigeno) ed hanno lo scopo di delimitare la sede interessata, iniziare la risposta immune, eliminare il fattore scatenante e ristabilire quindi lo stato di integrità fisica.

Nei processi infiammatori acuti, come avviene nella maggioranza dei casi di patologia infettiva, l'infiltrazione è prevalentemente neutrofila e l'eliminazione dell'agente patogeno, con l'intervento o meno della terapia antiinfettiva, porta a risoluzione del quadro clinico-patologico mentre in quelli cronici, prevale l'infiltrazione di linfociti e macrofagi e la mancata clearance delle cellule T e di altre cellule infiammatorie determina la persistenza della risposta infiammatoria con distruzione tissutale proliferazione vascolare, fibrosi e possibili danni irreversibili (25, 38).

L'evoluzione verso la guarigione veniva in qualche modo prevista, molti secoli fa, dai nostri antenati i quali, pur privi di sofisticate tec-

nologie, consideravano l'infiammazione-infezione con "pus bonum et laudabile" cioè giallo, denso e cremoso (espressione di una infiltrazione da PMN), quella ad evoluzione favorevole, per distinguerla da quella in cui le secrezioni erano più liquide, chiare e maleodoranti, espressione di inadeguate difese dell'organismo o della particolare virulenza dei patogeni (85).

La reazione infiammatoria è pertanto, almeno in fase iniziale, un processo benefico, un importante meccanismo di difesa dell'organismo contro qualsiasi noxa patogena, infettiva, traumatica, chimica, metabolica, ecc., per circoscrivere la sede dell'insulto dannoso. Alla luce della attuali conoscenze si può però affermare che le noxae patogene nel momento in cui danno origine, con alcuni mediatori lipidici, a importanti eventi infiammatori, contemporaneamente, ne iniziano la fine attivando o producendo una serie di derivati antiinfiammatori, con spiccata azione risolutiva, per porre fine al processo stesso concorrendo, nel caso di una eziologia infettiva, alla guarigione dall'agente infettante (25).

Questi ultimi mediatori lipidici antiinfiammatori pertanto sono indispensabili per quella che alcuni chiamano la "catabasi" cioè la risoluzione di tutti i processi che hanno alla base la reazione infiammatoria.

Il passaggio nella produzione di eicosanoidi da pro ad anti infiammatori sembra come programmato e legato ad un "orologio" situato all'interno dei neutrofili, un processo attivo sincronizzato nella sede dell'infiammazione da un circuito di molteplici segnali chimici intra e extracellulari ancora tutto da chiarire, dipendente dal fenotipo e dall'età di ogni singolo individuo, da fattori metabolici e da fattori nutrizionali, segnatamente gli AGE (14, 25).

Nel caso di processi infiammatori dovuti ad infezioni, negli ultimi 70 anni, dopo la scoperta e l'utilizzo dei farmaci antinfettivi, i "proiettili magici" di Paul Ehrlich, la distruzione e l'eliminazione, da parte loro, dell'agente patogeno, favorisce la rapida risoluzione del processo infettivo e quindi dell'infiammazione per l'intervento dei mediatori lipidici anti infiammatori che ristabiliscono la corretta omeostasi immunitaria.

Questo però non sempre avviene come ad esempio si verifica nei soggetti con fibrosi cistica. In tali pazienti è stato evidenziato un deficit di lipossine e, in seguito alla loro sommi-

nistrazione, sono stati constatati dei risultati terapeutici sul quadro infettivo ed infiammatorio cronico polmonare per cui, se verranno confermati i primi interessanti risultati terapeutici su riportati, si potrebbero aprire importanti prospettive di cura per tali pazienti.

Anche nelle infezioni da Clamidia o da *Porphyrromas gingivalis* o da *Streptococcus mutans* (o virali come quelle da Citomegalovirus), che in alcuni soggetti innescano meccanismi favorevoli l'aterosclerosi, la terapia antibiotica non sembra avere alcun effetto per cui viene spontaneo chiedersi: vi è in tali soggetti un deficit quantitativo e/o qualitativo di mediatori lipidici anti infiammatori, deficit ad esempio di LX che vengono prodotte anche dai vasi ad opera delle 12-LO? Quale ruolo terapeutico potrebbe avere la somministrazione di tali mediatori per prevenire e/o interrompere l'evoluzione aterosclerotica (86-89)?

Inoltre, visti i dati su riportati, i suddetti mediatori, riducendo la flogosi tissutale, potrebbero rivelarsi utili anche in altre infezioni difficilmente controllabili o da germi parzialmente resistenti o in alcune patologie come ad esempio la malattia di Kawasaki ad eziologia non ancora ben definita (virus New Haven?).

Potrebbero i farmaci anti infettivi, in associazione con i mediatori lipidici anti infiammatori oggi allo studio, rappresentare un valido valore aggiunto per la terapia delle infezioni più gravi?

L'infiammazione è, almeno in fase iniziale, un processo benefico e, da quanto oggi noto e su riportato, contiene, in se stesso un sistema complesso di controllo che, soprattutto in base a fattori genetici ma non solo, ne programma la fine.

Con la terapia anti infettiva si è riusciti a controllare la maggior parte della patologia infettiva-infiammatoria acuta ma, nonostante i notevoli progressi scientifici, la particolare frequenza di patologie infiammatorie cronico-degenerative quali malattie cardiovascolari, artrite reumatoide, asma, fibrosi polmonare, morbo di Alzheimer, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD) sclerosi multipla, depressione maggiore ecc, pone il problema, ancora irrisolto, del perché, come e quando il processo infiammatorio da meccanismo di difesa diviene un processo distruttivo dei vari parenchimi dell'organismo. Questo problema ha assunto una dimensione pubblica tale che la rivista Time del 23 febbraio 2004, dedicandogli

la prima pagina, chiamava l'infiammazione il "killer segreto".

Una interessante azione preventiva-protettiva è svolta da un'alimentazione ricca di PUFA n-3, EPA e DHA, ed in particolare da questi ultimi composti che si sono dimostrati utili in varie patologie infiammatorie croniche(90-95).

Anche se non sono chiari i meccanismi molecolari alla base di tali benefici effetti, vi sono fondati motivi per ritenere che EPA e DHA svolgano un ruolo endogeno antiinfiammatorio di primo piano in quanto, inserendosi nella membrana fosfolipidica cellulare, prevengono la eccessiva presenza di AA e conseguente produzione di eicosanoidi pro infiammatori, danno luogo a substrati con minore azione infiammatoria e quindi meno dannosi ed infine, elemento molto importante, danno origine a mediatori lipidici, RvE, RvD e Protectine, che svolgono una vera e propria attività immunoprotettiva e immunostimolante risolutiva (19, 40, 51, 94-97).

Sono però necessarie ulteriori ed approfondite ricerche nella speranza di aprire nuove possibilità terapeutiche e trovare dei "proiettili magici" anche contro il gran numero di patologie cronicoinfiammatorie.

Bibliografia

1. Caramia G. L'Antibiotico terapia. Un'avventura nella storia della medicina. 8° Congresso Nazionale Gruppo di Studio di Pediatria Ospedaliera Napoli 27-29 Gennaio 2000. Atti Ospedale & Territorio 2000; 1 Suppl. 1: 87-98.
2. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345-67.
3. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol* 1940; 30: 121-145.
4. Brocklehurst W E. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151: 416-435.
5. Samuelsson BI, Borgeat P, Hammarstrom S, Murphy RC. Introduction of a nomenclature: leukotrienes. *Prostaglandins* 1979; 17: 785-787.
6. Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. Nobel Lecture. *Biosci Rep* 1983; 3: 791-813.
7. Samuelsson BI. Leukotrienes mediators of im-
- mediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-875.
8. Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 5335-539.
9. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase2- non steroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192: 1197-1204.
10. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J Exp Med* 2002; 196: 1025-1037.
11. Hong S, Gronert K, Devchand P, Moussignac RL, et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 14677-14687.
12. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2004; 73: 155-172.
13. Caramia G, Nobilini A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatrica* 1990; 49-55.
14. Karp CL, Flick LM, Park KW, Softic S, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004; 5: 388-392.
15. Karp CL, Flick LM, Yang R, Uddin J, et al. Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005; 73: 263-270.
16. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali in neonatologia e pediatria. *Progress in Nutrition* 1999; 3-4: 49-58.
17. Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress in Nutrition* 2000; 2: 25-40.
18. Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S193-S200.
19. Caramia G, Frega N, Mozzon M, Malavolta M, et al. Aspetti nutrizionali e condizioni clinico-patologiche attualità e possibilità terapeutiche. Relazione al XVIII Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute. *Atti* 2001; pp. 278-297.
20. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2: 612-619.

21. Wallace JL, Fiorucci S. A magic bullet for mucosal protection and aspirin is the trigger! *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 323-326.
22. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69, 433-455.
23. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 401-416.
24. Takai D, Nagase T, Shimizu T. New therapeutic key for cystic fibrosis: a role for lipoxins. *Nature Immunology* 2004; 4: 357-358.
25. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; 12: 1191-1197.
26. Romano M. Lipid mediators: lipoxin and aspirin-triggered 15-Epi-Lipoxins. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 2006; 5: 81-90.
27. Parkinson JF. Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of anti-inflammatory functions and new concepts in immunomodulation. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 91-106.
28. Maddox JF, Serhan CN. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med* 1996; 183: 137-146.
29. Takano T, Clish CB, Gronert K, Petasis N, et al. Neutrophil-mediated changes in vascular permeability are inhibited by topical application of aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogues. *J Clin Invest* 1998; 10: 819-826.
30. Godson C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, et al. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate non phlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 2000; 164: 1663-1667.
31. Huynh M-LN, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promoted TGF- β 1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest* 2002; 109: 41-50.
32. Lawrence T, Bebiën M, Liu GY, Nizet V, et al. IKK α limits macrophage NF- κ B activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature* 2005; 434: 1138-1143.
33. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, et al. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005; 201: 713-722.
34. Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 149-157.
35. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8491-8496.
36. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 423-427.
37. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005; 174: 4345-4355.
38. Ariel A, Li PL, Wang W, Tang WX, et al. The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem*. 2005; 280: 43079-43086.
39. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006; 176: 1848-1859.
40. Chiang N, Serhan CN. Cell-cell interaction in the transcellular biosynthesis of novel omega-3-derived lipid mediators. *Methods Mol Biol* 2006; 341: 227-250.
41. Serhan CN. Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins. *Anesthesiol Clin* 2006; 24: 341-364.
42. Taylor GW, Taylor I, Black P, et al. Urinary leukotriene E4 after antigen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 1989; 1: 584-588.
43. Wenzel SE, Larsen GL, Johnston K, et al. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990; 160: 1905-1909.
44. Pavord ID, Ward R, Wolmann G, et al. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1905-1909.
45. Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation. Strategic target for therapy. *Chest* 2005; 127: 1312-1326.
46. Miadonna A, Tedeschi A, Leggeri E, et al. Behavior and clinical relevance of istamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 357-362.
47. Cocchi M, Caramia G, Gargliardini R, Malavolta M, et al. Acidi grassi dei fosfolipidi del siero nella fibrosi cistica di pazienti trattati con differenti lipidi alimentari. *Relazione al XVII Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute* 2000. *Atti* 2000; pp. 428-435.
48. Schmitt-Grohé S, Zielen S. Leukotriene receptor antagonists in children with cystic fibrosis lung disease anti-inflammatory and clinical effects. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 353-363.
49. Lee TH, Crea AE, Gant V, Spur BW, et al. Identification of lipoxin A4 and its relationship to the sulfidopeptide leukotrienes C4, D4, and E4 in the

- bronchoalveolar lavage fluids obtained from patients with selected pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1453-1458.
50. Lu Y, Hong S, Yang R, Uddin J, et al. Identification of endogenous resolvin E1 and other lipid mediators derived from eicosapentaenoic acid via electrospray low-energy tandem mass spectrometry: spectra and fragmentation mechanisms. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21: 7-22.
 51. Sun YP, Oh SF, Uddin J, Yang R, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties and enzymatic inactivation. *J Biol Chem* 2007; 282: 23.
 52. Tjonahen E, Oh SF, Siegelman J, Elangovan S, et al. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis. *Chem Biol* 2006; 13: 1193-1202.
 53. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 2007; 178: 496-502.
 54. Hong S, Lu Y, Yang R, Gotlinger KH, et al. Resolvin D1, Protectin D1, and related Docosahexaenoic acid-derived products: analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. *J Am Soc Mass Spectrom* 2007; 18: 128-144.
 55. Ng DK, Law AK, Chau KW, et al. Use of montelukast in the treatment of early childhood wheezing from clinical experience with three cases. *Respirology* 2000; 5: 389-392.
 56. Bisgaard H, for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-383.
 57. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 971-979.
 58. Schmitt-Grohé S, Eickmeier O, Schubert R, et al. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 599-605.
 59. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W, Majak P, et al. Effects of montelukast treatment on clinical and inflammatory variables in patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 372-380.
 60. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
 61. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, Zhao J, et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 487-494.
 62. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
 63. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software Ltd. Available from: <http://www.update-software.com/cochrane/>. Accessed October 2004.
 64. Wenzel SE, Covar R. Update in Asthma 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 698-706.
 65. Murai A, Abe M, Hayashi Y, Sakata N, et al. Comparison study between the mechanisms of allergic asthma amelioration by a cysteinyl-leukotriene type 1 receptor antagonist montelukast and methylprednisolone. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 432-440.
 66. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
 67. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 307-315.
 68. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
 69. GINA: Global Initiative for Asthma. Aggiornamento 2004 - Workshop GINA Italia - Modena, 11-13 Marzo 2004 - <http://www.ginasma.it>.
 70. Caramia G. Attualità sull'asma in età evolutiva. *Da Asma bronchiale nell'adulto e nel bambino. Guida pratica per il medico di medicina generale e per il pediatra di famiglia*. Editor: E. Gorla III Ed. 2005; 48-64 Bibl. 80-87.
 71. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, April 2004. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [online]. <http://www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/asthmafull.pdf> [Accessed 19 October 2005].
 72. Arm JP. Leukotriene receptor antagonists - an update. *Drug Ther Bull* 2005; 43: 85-88.
 73. Angelova-Fischer I, Tsankov N. Successful treatment of severe atopic dermatitis with cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005; 14: 115-119.
 74. Hon KL, Leung TF, Ma KC, Wong Y, et al. Brief case series: montelukast, at doses recommended for asthma treatment, reduces disease severity and increases soluble CD14 in children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 15-18.
 75. Arvizu AV, Fogelbach GG, Sanchez Sanchez B,

- Vasquez Nava F, et al. Montelukast: nueva opción terapéutica en pacientes con poliposis nasal asociada a enfermedad respiratoria. *Rev Alerg Mex* 2005; 52: 151-158.
76. Combs JT. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004; 43: 529-533.
 77. Sener G, Kabasakal L, Cetinel S, Contuk G, et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns* 2005; 31: 587-596.
 78. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 364-370.
 79. Fiorucci S, Wallace JL, Mencarelli A, Distrutti E, et al. A beta-oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15736-15741.
 80. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73: 141-162.
 81. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 824-830.
 82. Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73: 231-237.
 83. Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 7671-7676.
 84. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J* 2006; 20: 401-403.
 85. Kantarci A, Van Dyke TE. Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76 (11 Suppl): 2168-2174.
 86. Clancy R, Ren Z, Pang G, Fletcher P. Chronic Chlamydia pneumoniae infection may promote coronary artery disease in humans through enhancing secretion of interleukin-4. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 197-202.
 87. Chou HH, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, et al. Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. *Infect Immun* 2005; 73: 5367-5378.
 88. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, et al. Detection of cariogenic Streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *Clin Microbiol* 2006; 44: 3313-3317.
 89. Gaudio E, Carpino G, Grassi M, Musca A. Aspetti morfologici della lesione aterosclerotica tra passato e presente. *Clin Ter* 2006; 157: 135-142.
 90. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
 91. Caramia G. Fatty acids composition of plasma phospholipids and triglycerides in children with cystic fibrosis. The effect of dietary supplementation with an olive and soybean oils mixture. *Ped Med Chir* 2003; 25: 42-49.
 92. Holub DJ, Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 2004; 263: 217-225.
 93. Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 672-779.
 94. Caramia G. L'acido docosaesaenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche. *Atti XXII Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute Ancona 26-28 Maggio 2005*; 2-13.
 95. Camuesco D, Galvez J, Nieto A, Comalada M, et al. Dietary olive oil supplemented with fish oil, rich in EPA and DHA (n-3) polyunsaturated fatty acids, attenuates colonic inflammation in rats with DSS-induced colitis. *J Nutr* 2005; 135: 687-694.
 96. Caramia G. Attualità degli acidi grassi omega-3 nella fibrosi cistica. *Atti 5° Convegno Nazionale Acidi Grassi omega-3, CLA e Antiossidanti. Ancona 23-25 Giugno. Progress in Nutrition* 2005; 1S: 63.
 97. Schwab JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 414-420.