

# RESOLVINAS:

## BLANCO TERAPÉUTICO EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

Doctor José Luis Álvarez

Especialista en Endodoncia Pontificia Universidad Javeriana Bogota Colombia

### RESUMEN

Las resolvinas son agentes lipídicos producidos de manera endógena por el propio organismo, las cuales participan de manera muy activa en la fase de resolución del proceso inflamatorio. La literatura disponible ha evidenciado de manera fehaciente sus eminentes propiedades antiinflamatorias y analgésicas, por lo que las resolvinas se proyectan como agentes terapéuticos emergentes para el tratamiento de algunos desórdenes sistémicos y patologías de la cavidad oral que cursan con cuadros inflamatorios acompañados de dolor, como las afecciones pulpares y/o periapicales, por ejemplo.

Palabras clave: resolvinas, inflamación, dolor, analgesia

### INTRODUCCIÓN

Las resolvinas son un grupo de moléculas lipídicas derivadas de los ácidos grasos omega 3 de la dieta, y son parte junto con las maresinas, lipoxinas y protectinas, de un eje bioquímico que permite al tejido inflamado regresar a su estado de homeostasis una vez que la necesidad de la respuesta inflamatoria ya no es requerida, puesto que moderan la magnitud y duración de esta (1,2,3).

Fisiológicamente la inflamación aguda es un proceso fundamental en la respuesta exitosa del huésped, y debería cesar paulatinamente una vez que el estímulo nocivo es removido. Tradicionalmente se ha propuesto que este proceso de determinación es meramente pasivo ("disminución gradual" de agentes proinflamatorios), sin embargo hoy sabemos que es muy activo y programado, merced a la acción de biomoléculas como las antiscitocinas, llamadas también en conjunto como mediadores especializados pro-resolución de la inflamación (SPM's) (1,2,3,4), los cuales a su vez son agonistas de células inmunes como polimorfonucleares (PMN), macrófagos, eosinófilos (5).

Está claramente establecido que del ácido araquidónico (AA) derivan potentes agentes de vida corta, los eicosanoides, los

cuales juegan un importante rol durante la inflamación y su resolución, como las prostaglandinas y leucotrienos, que son eminentemente agentes proinflamatorios, las lipoxinas, de carácter antiinflamatorio. Otros ácidos grasos precursores como el AA son los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6, los cuales son componentes esenciales de la membrana celular; se ha demostrado que una dieta rica en el tipo 3 disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias en sangre, en tanto que una dieta rica en el tipo 6 aumenta significativamente la expresión de estas citocinas y disminuye los niveles de citocinas antiinflamatorias (1,2). Varios estudios han evidenciado que los humanos y las células animales convierten los ácidos omega 3, docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), en resolvinas, pues las Resolvinas tipo D derivan del primero (RvD1-5) en tanto que las Resolvinas tipo E (RvE1-3) derivan del segundo, todas ellas sintetizadas durante la resolución del proceso inflamatorio. En humanos se ha evidenciado que las resolvinas son productos de síntesis transcelular por parte de PMN, macrófagos/monocitos, células endoteliales y/o epiteliales, dependiendo del tipo de injuria y tipo de tejido (1,2,4).

# RESOLVINAS, DESÓRDENES SISTÉMICOS Y TRATAMIENTO INFLAMATORIO

Al ser potentes agentes antiinflamatorios y en razón de que la literatura evidencia un posible empleo de las resolvinas como potentes agentes analgésicos, su potencial uso terapéutico podría ser en enfermedades que cursan con dolor crónico, como artritis, dolor de espalda baja, enfermedad intestinal inflamatoria (3,6) o en desórdenes tan prevalentes como enfermedad periodontal, trastorno temporomandibulares, diabetes y enfermedades cardiovasculares, mismas que están asociadas a procesos inflamatorios descontrolados (2,4,7,8). Asimismo, se ha propuesto su empleo para tratar afecciones oculares asociadas a diabetes (9), curación de heridas en diabetes (10), peritonitis (10), enfermedades inflamatorias crónicas de las vías aéreas como asma, fibrosis quística, EPOC (11,12), quemaduras (13), psoriasis (14).

## RESOLVINAS, POTENTES AGENTES ANALGÉSICOS GENERADOS DE MANERA ENDÓGENA

La eficacia de muchos fármacos que se usan para el manejo del dolor, entre los cuales están los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), los cuales tienen un amplio uso en medicina y odontología en este sentido, se basa en mecanismos de acción que interfieren con las vías mediadoras del dolor naturales del cuerpo (15), con los inherentes efectos adversos que ello implica y que son portados conocidos. Al contrario, aunque son menos populares, otras drogas como los opioides ejercen su efecto analgésico aumentando circuitos endógenos de inhibición neural implicados en la modulación del dolor (15), pero que no obstante pueden llegar a ocasionar efectos adversos como tolerancia, mareo, náusea, alteraciones cognitivas (3,16).

Las resolvinas, como parte de los SPM's, son protagonistas centrales de un nuevo concepto de inhibición endógena del

dolor que está atrayendo la atención científica y clínica. Aunque la investigación está en fase preclínica y estudios de fase II, múltiples hipótesis y evidencias se han acumulado respecto a la potencia y procesos moleculares y neurales implicados en los efectos analgésicos de estas sustancias (1,3,6,15). La evidencia experimental demuestra que el tratamiento con las resolvinas es muy efectivo para combatir diversos tipos de dolor, al ser producidas de manera endógena, no parecen influir de manera negativa en la homeostasis del cuerpo, lo que permite predecir menores efectos adversos; la reducción de los síntomas del dolor inflamatorio se ha evidenciado tanto a nivel periférico como central (3,15,16).

Por otro lado, los SPM's, incluidas las resolvinas, son producidos en pequeñas cantidades *in vivo* (en el orden de los nano y piconogramos), por lo que las dosis empleadas en los estudios experimentales son de igual magnitud (2,5,16); no obstante las dosis tan bajas, la potencia analgésica y antiinflamatoria es evidente, dosis que no tienen comparación con los miligramos o gramos empleados con agentes como los AINES u opioides (1,3).

## POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS RESOLVINAS EN PATOLOGÍAS DE LA CAVIDAD ORAL

Debido a las propiedades antes mencionadas y a que las resolvinas promueven la reparación tisular y aceleran la resolución de la inflamación, su empleo terapéutico en el campo odontológico podría ser muy promisorio en un futuro, considerando las múltiples condiciones inflamatorias que se presentan en la cavidad oral y que cursan con dolor inflamatorio (1,4,8,17); algunos de estos posibles usos terapéuticos se pueden ver en la Figura 1.

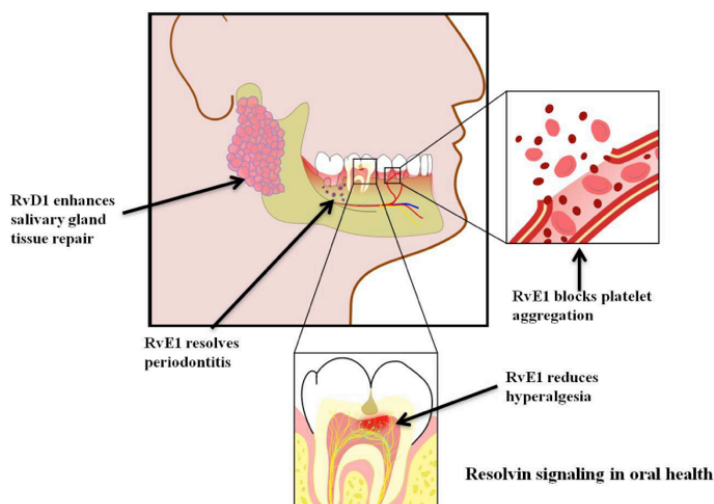


Figura. 1

Usos potenciales de las resolvinas para mejorar la salud oral: promueven la reparación e integridad de las glándulas salivales, resuelven la inflamación periodontal, reducen la hiperalgesia a nivel pulpary, disminuyen la agregación plaquetaria en varios modelos de estudio *in vitro* e *in vivo*. Tomado de: Keinan D, Leigh N, Nelson J, DeOleo L, Baker O. Understanding Resolvin Signaling Pathways to Improve Oral Health. *Int J Mol Sci*. 2013;14:5501-5518

Asimismo, en vista de que promueven la reparación tisular, se podría pensar en su aplicación para acelerar la cicatrización de heridas quirúrgicas (7). Por otro lado, en razón de las potentes propiedades antiinflamatorias y analgésicas que evidencian las resolvinas en la literatura, se podría inferir que una adecuada expresión espacio-temporal de las mismas en el contexto del proceso inflamatorio pulpar, podría resultar en su eventual participación en un cuadro de pulpitis no dolorosa.

## RESOLVINAS, VÍAS DE SEÑALIZACIÓN: MECANISMOS ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

Aunque los SPM's tienen un rol crucial en la resolución de la inflamación, las vías y moléculas involucradas en su producción y señalización no han sido dilucidadas completamente (12), no obstante se han realizado grandes avances en este sentido, pero por problemas de espacio y edición no se puede profundizar en estos aspectos fundamentales, por lo que se sugiere al lector la revisión de la literatura en este sentido (1, 2, 6, 18, 19, 20, 21).

De manera breve, los efectos antiinflamatorios se producen por interacción selectiva de las resolvinas con sus receptores ubicados en las células inmunes, de los que destacan los receptores unidos a proteína G, lo cual va a desencadenar cascadas de señalización celular conducentes a: un ceso gradual de la infiltración leucocitaria, disminución de la edema y permeabilidad vascular sobre todo por inducción de apoptosis

de los PMN, bloqueo de síntesis de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, remoción de restos celulares derivados de la apoptosis de PMN (proceso conocido como eferocitosis) por parte de los macrófagos, eliminación de restos necróticos y productos bacterianos, entre otros efectos (1, 2, 4, 22, 23). Por otro lado, las resolvinas inducen supresión de la producción de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (6, 9, 16), inhibición de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (13), reducción de activación del NF- $\kappa$ B, el cual es un factor de transcripción que actúa como un potente inductor de citocinas proinflamatorias (24). Es importante notar que las resolvinas, al igual que otros SPM's estimulan la resolución de la inflamación sin inducir inmunosupresión (2, 22).

En cuanto al efecto analgésico de las resolvinas, en modelos animales de artritis se ha demostrado que su potente efecto antihiperálgico obedece a la supresión de TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ , cuya expresión aumentada se ha implicado con cuadros de dolor inflamatorio y, también obedece a la inhibición del NF- $\kappa$ B (6). Por otro lado, en modelos de experimentación se ha demostrado que disminuyen el dolor al inhibir algunos tipos de canales TRP (Receptores de Potencial Transitorio), como TRPA1, TRPV1, TRPV3, TRPV4 (6, 16, 19, 25); estos receptores como grupo ejercen un rol fundamental en la percepción del dolor, pues están expresados en las neuronas sensoriales periféricas, donde se encargan del proceso de transducción, esto es, convertir los estímulos externos nocivos en sensaciones dolorosas (26).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al poseer potentes propiedades analgésicas y antiinflamatorias, así como debido a su perfil de seguridad, las resolvinas se constituyen en agentes terapéuticos muy idóneos para tratar patologías que cursan con cuadros de dolor inflamatorio, como ocurre con algunos desórdenes sistémicos y varias afecciones de la cavidad bucal (1, 3, 6, 8, 16, 18, 27) o incluso desórdenes temporomandibulares (7).

Por otro lado, también se ha citado sus propiedades antiinfecciosas, puesto que en modelos animales de periodontitis, el empleo de RvE1 provoca una disminución de la carga bacteriana, efecto que podría obedecer a una inducción de la liberación de péptidos antimicrobianos endógenos como defensinas y BPI (proteína bactericida que aumenta la permeabilidad) (2).

También podrían servir para el manejo del dolor postoperatorio (6) para promover la cicatrización tisular luego de una intervención quirúrgica en boca, como un acirugía periapical, o en algún otro órgano del cuerpo; asimismo, serían una opción terapéutica válida en la bioingeniería de tejidos del complejo dentinopulpar o técnicas de regeneración pulpar, dada sus características y propiedades evidenciadas. A través de varios modelos de estudio en animales y algunos estudios clínicos en humanos de fase II, se desprende que si bien el uso clínico de las resolvinas es prometedor, hay algunos inconvenientes por superar como por ejemplo su vida corta, poca estabilidad y degradación por peroxidación lipídica, así como una baja disponibilidad inconsistente al ser administradas por vía oral o tópica (2, 14). En este sentido, la nanotecnología ha generado mucho interés, ya que permitiría obtener altos niveles de disponibilidad y mejoraría la estabilidad y eficacia de las resolvinas (7, 14).

Finalmente, queda todavía por evidenciar potenciales usos terapéuticos por parte de las resolvinas y otros SPM's, así como los diversos mecanismos celulares y moleculares implicados en su síntesis y mecanismo de acción analgésico y antiinflamatorio, tanto a nivel bucal como sistémico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keinan D, Leigh NJ, Nelson JW, DeOleo L, Baker OJ. Understanding Resolvin Signaling Pathways to Improve Oral Health. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5501-18.
2. Fredman G, Serhan C. Specialized pro-resolving mediators: wiring the circuitry of effector immune and tissue homeostasis. *Endotopics.* 2012;24:39-58.
3. Sommer C, Birklain F. Resolvins and inflammatory pain. *F1000 Med Rep.* 2011;3:19.
4. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;63(1):149-64.
5. Serhan C, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13: 632-40.
6. Xu Z, Ji R. Resolvins are potent analgesics for arthritic pain. *Br J Pharmacol.* 2011;164(2):274-7.
7. Norling LV1, Spite M, Yang R, Flower RJ, Perretti M, Serhan CN. Cutting edge: Humanized nano-pro-resolving medicines mimic inflammation-resolution and enhance wound healing. *J Immunol.* 2011 May 15;186(10):5543-7.
8. Van Dyke TE. Pro-resolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): 119-125.
9. Das UN. Lipoxins, resolvins, and protectins in the prevention and treatment of diabetic macular edema and retinopathy. *Nutrition.* 2013;29(1):1-7.
10. Tang Y, Zhang MJ, Hellmann J, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Pro-resolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds. *Diabetes.* 2013;62(2):618-27.
11. Giudetti AM, Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012;99(3-4):57-67.
12. Koltsida O, Karamnov S, Pyriellou K, Vickery T, Chairakaki AD, Tamvakopoulos C, Sideras P, Serhan CN, Andreacos E. Toll-like receptor 7 stimulates production of specialized pro-resolving lipid mediators and promotes resolution of airway inflammation. *EMBOMolMed.* 2013;5(5):762-75.
13. Bohr S, Patel SJ, Sarin D, Irimia D, Yarmush ML, Berthiaume F. Resolvin D2 prevents secondary thrombosis and necrosis in a mouse burn wound model. *Wound Repair Regen.* 2013;21(1):35-43.
14. Rahman M, Beg S, Ahmad MZ, Kazmi I, Ahmed A, Rahman Z, Ahmad FJ, Akhter S. Omega-3 fatty acids as pharmacotherapeutics in psoriasis: current status and scope of nanomedicine in its effective delivery. *Curr Drug Targets.* 2013;14(6):708-22.
15. Yoo S, Lim JY, Hwang SW. Resolvins: Endogenously-Generated Potent Painkilling Substances and their Therapeutic Perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(6):664-76.
16. Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji RR. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med.* 2010;16(5):592-7.
17. Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, Serhan C, Kantarci A, Van Dyke TE. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305(6):C673-9.
18. Ji R, Xu Z, Strichartz G, Serhan C. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci.* 2011;34(11):599-609.
19. Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN. MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *FASEB J.* 2011;25(2):544-60.
20. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013;107:64-76.
21. Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Fredman G, Serhan CN. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and pro-resolving microRNAs. *Am J Pathol.* 2012;180(5):2018-27.
22. Chiang N, Fredman G, Bäckhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, Serhan CN. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature.* 2012 25;484(7395):524-8
23. Lee HN, Surh YJ. Resolvin D1-mediated NOX2 inactivation rescues macrophages undertaking efferocytosis from oxidative stress-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2013;86(6):759-69.
24. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:211-22.
25. Bang S, Yoo S, Yang TJ, Cho H, Hwang SW. 17(R)-resolvin D1 specifically inhibits transient receptor potential ion channel vanilloid 3 leading to peripheral antinociception. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):683-92.
26. Sisignano M, Bennett DL, Geisslinger G, Scholich K. TRP-channels as key integrators of lipid pathways in nociceptive neurons. *Prog Lipid Res.* 2014;53:93-107.
27. Lee HN, Surh YJ. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(10):1340-50.