



Società Italiana di Diagnostica Vascolare

Gruppo di Studio “Ricerca e Diagnostica di LABORATORIO nelle PATOLOGIE VASCOLARI”

Coordinatori: Dott. Elisabetta Favaretto (Bologna) e Prof. Ferdinando Mannello (Urbino)

Sulla stregua del crescente interesse sul ruolo di diversi parametri bio-umorali nell’eziopatogenesi e nella progressione delle patologie vascolari arteriose e venose, si è sentita l’esigenza da parte della nostra Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV) di istituire ad hoc un Gruppo di Ricerca (coordinato dalla Dott.ssa Favaretto e dal Prof. Mannello), al fine di implementare gli studi di tipo clinico-medico con quelli della diagnostica di laboratorio, sia routinaria sia di ricerca sperimentale.

In particolare, la Dott.ssa Elisabetta Favaretto coordinerà gli studi di alcune alterazioni nel campo dell’emostasi-trombosi e dell’infiammazione in ambito arterioso, mentre il Prof. Ferdinando Mannello coordinerà gli studi di alcune modificazioni nell’asse citochine-metalloproteasi e dell’infiammazione in ambito venoso.

Patologie arteriose (Dott.ssa E. Favaretto).

L’attivazione della coagulazione è stata comunemente studiata nelle patologie tromboemboliche venose. Attualmente il riconoscimento di un ruolo chiave della trombosi nell’eziopatogenesi dell’infarto miocardico, nelle patologie arteriose cerebrovascolari e periferiche ha portato un crescente interesse nello studio dell’associazione tra le variabili emostatiche e le patologie arteriose. Diverse componenti della cascata coagulativa, tra cui assume un ruolo fondamentale la trombina, possono esprimere la misura dell’attivazione della coagulazione (1).

In particolare, sembra di interesse l’ipotesi che diversi pattern di trombina potrebbero riflettere la presenza e l’entità del processo aterosclerotico; si sono osservate infatti correlazioni con l’ispessimento intima media, con la composizione delle placche carotidee, con le calcificazioni coronariche e con i fattori di rischio cardiovascolari quali diabete, obesità, ipertensione e fumo e con il rischio di recidiva dopo un evento cardio e cerebrovascolare (2). Si tratta di un ambito in gran parte inesplorato e in cui le possibilità di ricerca sono estremamente ampie.

Per quanto riguarda le alterazioni trombofiliche, quali la presenza del fenomeno lupus anticoagulant (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (ACA), elevati livelli plasmatici di fattore VIII, fibrinogeno e omocisteina plasmatica, la mutazione del gene della protrombina (G20210A PT) e la mutazione R506Q del fattore V (FV Leiden), esse costituiscono fattori di rischio per la trombosi venosa, ma il

loro ruolo nella patologia arteriosa non è ancora chiaro. Nella comune pratica clinica, a molti pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori o con evento ischemico cerebrale è consigliato uno screening per la ricerca di alterazioni “trombofiliche”, infatti è ipotizzabile che tali fattori possano interagire con i classici fattori di rischio cardiovascolare per aumentare l’instabilità della placca e/o la trombosi favorendo la progressione della malattia.

Ci sono dati contrastanti in letteratura inerenti l’associazione tra trombofilia ed eventi ischemici cerebrali, ma attualmente non è ancora chiaro quale sia nella pratica clinica l’utilità della diagnosi di tali alterazioni nell’approccio al paziente ai fini terapeutici e prognostici (3-4).

Sono pochi invece gli studi svolti nei pazienti con patologia arteriosa periferica (5), ci sono evidenze in merito al ruolo del fibrinogeno e dell’omocisteina mentre gli altri fattori trombofilici sono stati meno studiati in questo ambito. Recentemente il nostro gruppo di studio/ricerca di Bologna ha dimostrato che il polimorfismo G20210A PT potrebbe favorire la progressione verso stadi più avanzati della malattia periferica (6).

Da queste premesse emerge come siano topici ulteriori approfondimenti sul ruolo della cascata coagulativa e della trombofilia nei pazienti con arteriopatia periferica o con patologie cerebrovascolari, in particolare sono necessari studi clinici prospettici che valutino l’outcome dei pazienti con patologie arteriose associate ad alterazioni coagulative o trombofilia.

Patologie venose (Prof. F. Mannello).

Il ruolo delle Metalloproteinasi (MMPs, enzimi degradanti la matrice extracellulare), e delle Citochine (mediatori dell’inflammazione) nelle patologie vascolari dei distretti arteriosi e venosi, così come nella progressione del rischio trombotico, si sta progressivamente consolidando in letteratura (7). In particolare, l’attenzione si concentra oggi sulle citochine pro-inflammatorie e sulla gelatinasi MMP-9, che vengono significativamente sovra-esprese sia in condizioni di inflammation endoteliale sia di alterazione della parete vascolare venosa (ad es., promuovendo sia l’instabilità di placca nella aterosclerosi sia i processi di rimodellamento varicoso che caratterizzano le flebopatie).

Il nostro gruppo di studio/ricerca di Urbino ha messo in evidenza che le diverse isoforme della metalloproteinasi MMP-9 rappresentano promettenti biomarkers per l’etiopatogenesi della malattia venosa cronica, per l’identificazione delle diverse popolazioni “healing vs nonhealing” delle ulcere venose e per il monitoraggio dell’efficacia terapeutica (8).

Evidenze crescenti di letteratura mostrano come una sovra-regolazione delle MMPs contribuiscono allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche nei distretti arteriosi e di processi varicosi in quelli venosi, agevolando l’ingresso di monociti/macrofagi nella parete endoteliale e stimolando un rimodellamento tissutale patologico della intera parete vascolare. Questi processi a carico

dell'endotelio contribuiscono allo sviluppo di placche ateromasiche ed alla loro progressione in placche vulnerabili nella aterosclerosi, mentre nei distretti venosi stimolano processi varicosi la progressione agli stadi CEAP più severi della Malattia Venosa Cronica.

In particolare, il nostro gruppo di studio/ricerca ha messo in evidenza che le MMPs sono promettenti biomarkers potenzialmente in tutti gli stadi CEAP della Malattia Venosa Cronica, riscontrando le evidenze più consistenti nelle classi severe delle flebopatie (C3-C6), corrispondenti spesso a pazienti con Sindrome Post-Trombotica (SPT), alle quali si sono aggiunti nuovi dati che riguardano l'esordio sintomatico e la progressione varicosa (C0-C2), tipico della paziente con MVC primaria, con evidenze sperimentali sul ruolo delle MMPs nel rilassamento venoso primario, attraverso i canali degli ioni calcio, ed evidenze cliniche *ex-vivo* su segmenti varicosi valutati, che suggeriscono un ruolo importante delle MMPs nell'esordio della patologia venosa primaria e nella sua progressione varicosa come biomarker e target terapeutico.

Per quanto concerne la targeted therapy, fra le famiglie di molecole testate per l'attività modulatrici delle MMPs, quella dei glicosaminoglicani (GAG) sta attirando l'attenzione di molti ricercatori, perché a differenza degli inibitori di questi enzimi che ne bloccano anche l'attività fisiologica ed hanno profili di sicurezza ancora da chiarire, i GAGs di origine naturale svolgono un'azione modulatrice in senso fisiologico sia sull'attività proteasica delle MMPs, contrastando al contempo anche l'infiammazione della parete vascolare venosa, modulando quindi la disfunzione endoteliale (9).

Tutti questi aspetti qualificano la ricerca di biomarkers etiopatogenetici e la terapia medica come *add on* alle diverse tecniche flebologiche orientate a contrastare il solo fattore emodinamico della malattia venosa cronica (10).

Nel ribadire la più ampia disponibilità e fattiva collaborazione, cogliamo l'occasione per invitare tutti i Colleghi ed Amici a non esitare a contattare i Coordinatori per qualsiasi necessità o richiesta di informazioni dettagliate (Elisabetta Favaretto, Bologna; elisabetta.favaretto@aosp.bo.it) e Ferdinando Mannello, Urbino; ferdinando.mannello@uniurb.it).

Cordialmente,

Elisabetta e Ferdinando

Bibliografia

- 1) Borissov JJ, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc Res* 2009;82:392–403.
- 2) Hugo ten C, Thrombin generation in clinical conditions. *Thromb Res.* 2012;129:367-70.
- 3) Morris JG, Singh S, Fisher M: Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than

good? *Stroke*. 2010;41:2985-90.

- 4) Favaretto E, Sartori M, Conti E, Legnani C, Palareti G. G1691A factor V and G20210A FII mutations, acute ischemic stroke of unknown cause, and patent foramen ovale. *Thromb Res*. 2012;130:720-4.
- 5) Sartori M, Favaretto E, Legnani C, Cini M, Conti E, Amato A, Palareti G. Thrombophilic risk factors and peripheral arterial disease severity. *Thromb Haemost*. 2010;104:71-7.
- 6) Sartori M, Favaretto E, Legnani C, Cini M, Conti E, Pili C, Palareti G. G20210A prothrombin mutation and critical limb ischaemia in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:113-7.
- 7) Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res*. 2011;3(2):149-58
- 8) Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173-85.
- 9) Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan Sulodexide Modulates Inflammatory Pathways in Chronic Venous Disease. *Int Angiol* 2014 (in press).
- 10) Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of Chronic Venous Disease. *Int Angiol* 2014 (in press).