

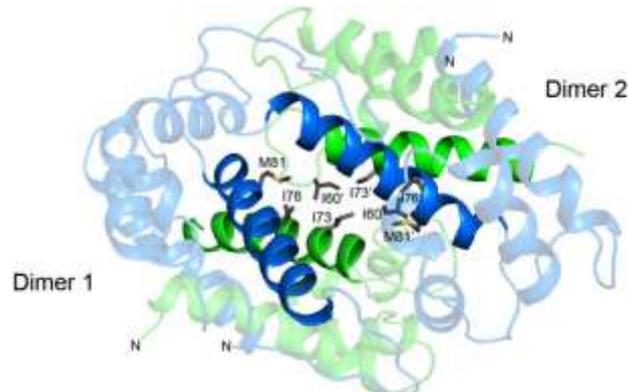
15. settembre

## Calprotectina non solo biomarcatore nella malattia infiammatoria cronica intestinale ma è coinvolto anche nelle patologie cardiovascolari

*La certezza è il lusso di chi non è coinvolto.*

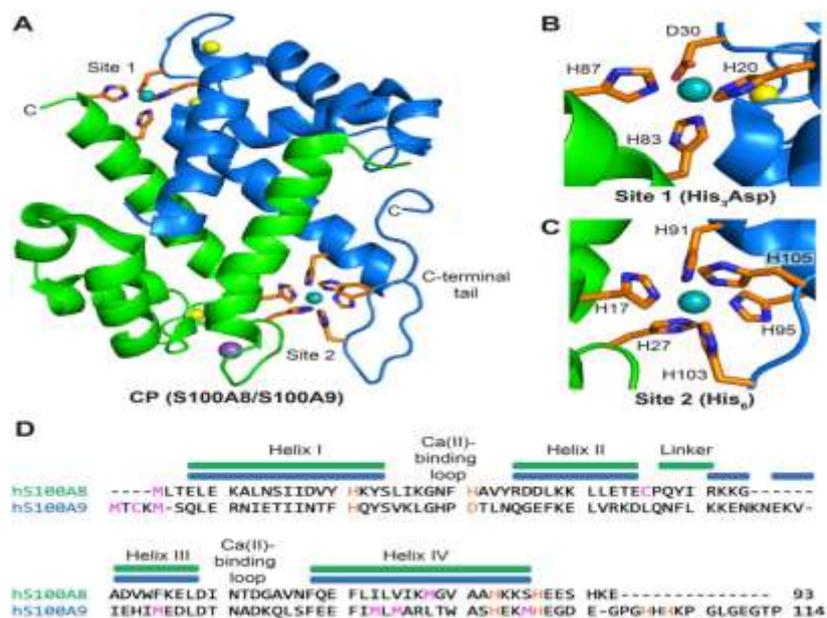
Dal film A beautiful mind

La **calprotectina** è una proteina legante il calcio prodotta dai neutrofili e dai monociti in corso di infiammazione. Oggi il ruolo della calprotectina fecale nella malattia infiammatoria cronica intestinale è ben noto, ma negli ultimi anni l'attenzione si è spostata verso la **calprotectina** circolante. Infatti, questa molecola può essere misurata in diversi fluidi biologici: sangue, saliva e urina utilizzando diversi metodi analitici descritti. Inoltre, diversi dati confermano il ruolo rilevante della **calprotectina sierica** nelle malattie autoimmuni.



*Carnazzo V et al Calprotectin: two sides of the same coin. Rheumatology (Oxford). 2023 Aug 21:kead405*

La **calprotectina umana** (oligomero CP, S100A8/S100A9) contribuisce all'immunità innata sequestrando gli ioni metallici nutrienti nello spazio extracellulare. Questo processo priva i microbi patogeni invasori dei nutrienti metallici essenziali, che possono inibire la crescita e la colonizzazione. Negli ultimi dieci anni, studi fondamentali e clinici hanno rivelato che le subunità S100A8 e S100A9 di CP presentano una varietà di modifiche post-traduzionali (PTM).



Panoramica strutturale della CP umana e dei suoi siti di legame metallico.

**A** Un'unità eterodimerica S100A8/S100A9 prelevata dalla struttura cristallina dell'eterotetramero CP-Ser legato a Ni(II), Ca(II) e Na(I) (PDB 5W1F) (Nakashige et al. 2017) .

**B** Vista ravvicinata del sito His 3 Asp.

**C** Vista ravvicinata del sito His 6 . S100A8 è verde, S100A9 è blu, gli ioni Ni(II) sono ciano, gli ioni Ca(II) sono gialli e gli ioni Na(I) sono viola. In questa struttura, la mano EF N-terminale di S100A8 ha uno ione Na(I) legato dal buffer.

**D** Allineamento della sequenza di aminoacidi di S100A8 e S100A9 umani. Gli elementi strutturali secondari sono presentati sopra l'allineamento. I residui leganti i metalli di transizione sono mostrati in arancione. I residui Met e Cys sono mostrati in magenta

Collettivamente, queste indagini indicano che la speciazione molecolare della *CP extracellulare* è complessa e composta da più proteoforme. Inoltre, i PTM possono avere un impatto sulla funzione biologica e sulla durata della proteina. È quindi importante che le specie CP modificate post-traduzionalmente ricevano considerazione e integrazione nell'attuale modello di lavoro su come funziona CP nell'immunità nutrizionale.

**Nolan EM et al. Post-translational modifications on the metal-sequestering protein calprotectin. *Biomaterials*. 2023 Aug;36(4):817-828.**

La **calprotectina**, nota anche come complesso S100A8/A9, è attualmente considerata un valido biomarcatore per la diagnosi, il follow-up e il monitoraggio terapeutico delle malattie infiammatorie intestinali. L'evidenza interessante che questa proteina può essere attivamente prodotta e rilasciata dai leucociti (soprattutto neutrofili) e da tipi di cellule cardiovascolari non mieloidi ha aperto la strada a una serie di studi che ne hanno valutato la biologia nel contesto delle malattie cardiovascolari.

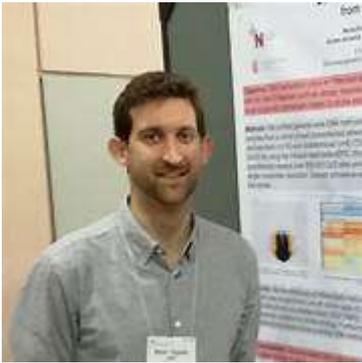
*Una meta analisi sistematica su Medline, Scopus e Web of Science, utilizzando le parole chiave "calprotectina" o "S100A8/A9" o "MRP-8/14" e "infarto miocardico" o "sindrome coronarica acuta" o "malattia cardiovascolare", dall'inizio al giugno 2013. I dati della letteratura scientifica attuale sembrano confermare che la calprotectina viene secreta attivamente nel contesto dell'ischemia cardiaca e la sua concentrazione è significativamente associata alla prognosi.*

*Tuttavia, le prove fornite da recenti articoli che ne hanno valutato le prestazioni nella diagnosi di infarto miocardico acuto, da solo o in combinazione con la troponina, supportano l'ipotesi che questo biomarcatore possa avere un valore limitato per consentire una diagnosi migliore o più rapida dell'ischemia cardiaca.*

*Anche il suo presunto ruolo come biomarcatore prognostico indipendente di morbilità e morte cardiovascolare è ancora in gran parte incerto. Nel 2014 la calprotectina non soddisfa i requisiti per una diagnosi e una prognosi efficaci nei pazienti con malattie cardiovascolari.*

**Montagnana M et al Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review. *Clin Biochem*. 2014 Aug;47(12):996-1001.**

Nel 2021 il team del Department, Complejo-Hospitalario de Navarra, Pamplona,



coordinato da Juan Marta-Enguita

nel report

*Marta-Enguita J et al*  
**Association of calprotectin with other inflammatory parameters in the prediction of mortality for ischemic stroke.**  
*J Neuroinflammation. 2021 Jan 5;18(1):3.*

**Ha dimostrato come** La **calprotectina** (S100A8/S100A9), rilasciata dai monociti e dai neutrofili, è una proteina chiave nella regolazione dell'infiammazione e della trombosi. .

*Tra i 748 pazienti trattati presso un centro per ictus tra il 2015 e il 2017, 413 pazienti con danno ischemico acuto confermato sono stati valutati prospetticamente. Sono stati esclusi i pazienti con infiammazione o infezione sistemica all'esordio. La calprotectina plasmatica è stata misurata mediante ELISA in campioni di sangue di pazienti con AIS entro le prime 24 ore. Sono stati eseguiti modelli di regressione logistica univariata e multivariata per valutare la sua associazione con la mortalità e l'indipendenza funzionale (FI) a 3 mesi (definita come scala Rankin modificata < 3) e la trasformazione emorragica (HT) dopo ictus ischemico. Inoltre, S100A9 è stato localizzato mediante immunocolorazione nei trombi colpiti da ictus (n = 44). Livelli più elevati di calprotectina erano associati a mortalità a 3 mesi, HT e FI a 3 mesi inferiore. Dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti, la calprotectina plasmatica è rimasta associata alla mortalità a 3 mesi [OR (IC 95%) 2,31 (1,13-4,73)]. I pazienti con calprotectina  $\geq 2,26 \mu\text{g/ml}$  avevano 4 volte più probabilità di morire [OR 4,34 (1,95-9,67)].*

L'aggiunta della **calprotectina** alle variabili cliniche ha portato a un miglioramento significativo nella capacità di discriminazione del modello [0,91 (0,87-0,95) vs 0,89 (0,85-0,93);  $p < 0,05$ ]. Un approccio multimarcatore ha dimostrato che i pazienti con aumento di calprotectina, CRP e NLR avevano l'esito più sfavorevole con un tasso di mortalità del 42,3% durante il follow-up. La proteina S100A9, come parte dell'eterodimero calprotectina, era presente in tutti i trombi recuperati da pazienti con AIS. Il contenuto medio di S100A9 era 3. 5% e tendeva ad essere più elevato nei pazienti deceduti ( $p = 0,09$ ). Inoltre, era correlato positivamente con il contenuto di trombi di piastrine (Pearson  $r$  0,46,  $p < 0,002$ ), leucociti (0,45,  $p < 0,01$ ) ed elastasi neutrofila (0,70,  $p < 0,001$ ).

**Conclusioni: la calprotectina plasmatica è un predittore indipendente di mortalità a 3 mesi e fornisce informazioni prognostiche complementari per identificare i pazienti con esito**

**sfavorevole dopo AIS. La presenza di S100A9 nei trombi dell'ictus suggerisce un possibile meccanismo infiammatorio nella formazione del coagulo e sono necessari ulteriori studi per determinare il meccanismo coinvolto**

La calcificazione vascolare è un importante fattore di rischio per la mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti con malattia renale cronica (CKD). È anche un processo complesso che coinvolge la differenziazione osteocondrogenica delle **cellule muscolari lisce vascolari (VSMC)** e la deposizione anomala di minerali nella parete vascolare.

**In uno studio europeo osservazionale multicentrico**, coordinato da **Ana Amaya Garrido** dell'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) di Toulouse*

*Amaya-Garrido A et al*

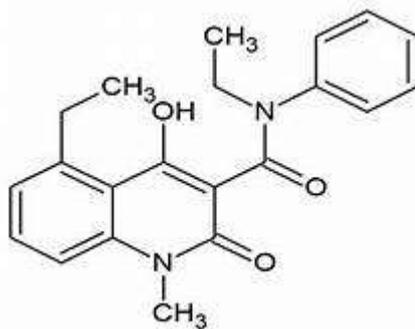
**Calprotectin is a contributor to and potential therapeutic target for vascular calcification in chronic kidney disease.**

*Sci Transl Med. 2023 Sep 6;15(712):eabn5939.*

Studio che includeva **112 pazienti con insufficienza renale cronica** dalla Spagna e **171 pazienti in dialisi dalla Francia**, l'analisi del proteoma sierico e un'ulteriore validazione mediante ELISA per identificare la **calprotectina**, una proteina del modello molecolare associata al danno circolante, come associata in modo indipendente con esito CV e mortalità.

Ciò è stato confermato in un'ulteriore coorte di **170 pazienti con insufficienza renale cronica provenienti dalla Svezia**, dove l'aumento delle concentrazioni sieriche di calprotectina era correlato con un aumento della calcificazione vascolare.

Nelle VSMC umane primarie e negli anelli aortici di topo, la calprotectina ha esacerbato la calcificazione. Il trattamento con **paquinimod**, un inibitore della calprotectina **vedi allegato**, così come l'inibizione farmacologica del recettore per i prodotti finali della glicazione avanzata e del **recettore Toll-like 4**, **hanno inibito l'effetto procalcificante della calprotectina**.



**Paquinimod (ABR-215757)** è un immunomodulatore della classe chinolina-3-carbossammide (sostanza Q) attivo per via orale che prende di mira S100A9 (Calgranulina B; MRP14) tramite legame diretto e blocca la sua interazione con il recettore per i prodotti finali della glicazione avanzata (RAGE) e Toll- come il recettore 4 (IC50 = 26 µM e 23 µM contro 100 nM hS100A9 dal legame di hRAGE immobilizzato e hTLR4/MD2, rispettivamente). L'efficacia in vivo di Paquinimod è dimostrata in modelli murini di malattie autoimmuni/infiammatorie, tra cui fibrosi epatica, osteoartrite indotta da collagene, peritonite, EAE, diabete di tipo 1, lupus (0,04-25 mg/kg/giorno p.o.) e aterosclerosi (10 mg /kg i.p.)

**Paquinimod** ha anche migliorato la calcificazione indotta dai sieri di pazienti uremici nelle VSMC umane primarie. Il trattamento con **paquinimod** ha prevenuto la calcificazione vascolare nei topi con insufficienza renale cronica indotta da nefrectomia subtotale e anche nei topi anziani con deficit di apolipoproteina E.

Queste osservazioni hanno ulteriormente identificato la **calprotectina** come un fattore chiave che contribuisce alla calcificazione vascolare e l'aumento della **calprotectina circolante** è stato fortemente e indipendentemente associato alla calcificazione, all'esito CV e alla mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica.

