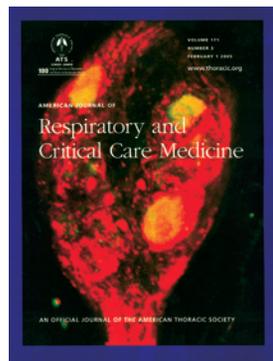


Apnea ostruttiva del sonno e danno cerebrovascolare

Recenti studi hanno indicato che la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno (OSA, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "obstructive sleep apnea") comporta un accresciuto rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. È stato inoltre osservato che nei



pazienti con OSA si può verificare frequentemente un ictus ischemico che è spesso preceduto da un danno cerebrovascolare subclinico, denominato "ischemia cerebrale silente", e che può essere diagnosticato mediante risonanza magnetica nucleare (Arzt M, Yiring T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447).

Per spiegare questa associazione sono state emesse varie ipotesi patogenetiche, come influenza della massa corporea e di malattie cardiovascolari concomitanti, oppure effetto della desaturazione in ossigeno durante gli episodi di apnea. Senonché tutte queste ipotesi hanno presentato limiti dovuti essenzialmente alla frequente presenza, in questi pazienti, di diabete e/o ipertensione, che possono interferire nell'identificazione di un effetto indipendente dell'OSA sulla comparsa di ischemia cerebrale silente. A questo proposito è stato rilevato che diabete e malattie cardiovascolari comportano frequentemente risposte infiammatorie che possono promuovere l'attivazione delle piastrine, favorendo la comparsa di ischemia cerebrale silente; del resto, che tra OSA e infiammazione esista un effettivo rapporto, è dimostrato dall'aumento, in questi pazienti, del livello plasmatico di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina 6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), metalloproteinasi 9 della matrice e, inoltre, dall'aumento dello spessore di intima e media delle carotidi. Inoltre, nell'OSA si rinvenivano aumentati livelli di fattore di crescita endoteliale (VEGF) che è implicato nella progressione del danno arteriosclerotico.

Recentemente, per spiegare l'associazione tra OSA e ischemia cerebrale silente, sono state studiate due proteine, il ligando solubile CD40 (sCD40L) e la P-selectina (sP-selectina), che sono importanti marcatori dell'attivazione delle piastrine e che sono considerate precursori delle manifestazioni arteriosclerotiche; inoltre il livello sierico di queste proteine aumenta in soggetti con ipertensione e diabete.

In base a queste premesse, Minoguchi et al. hanno esaminato il rapporto tra OSA e ischemia cerebrale silente, in assenza di diabete e di malattie cardiovascolari, in 50 pazienti di sesso maschile con OSA e, per controllo, in 15 soggetti obesi di età e indice di massa corporea (BMI) corrispondenti (Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612).

Gli autori hanno osservato che: 1) la frequenza di ischemia cerebrale silente e i livelli sierici di sCD40L e di sP-selectina sono significativamente più elevati nei pazienti con OSA da moderata a grave rispetto ai pazienti con OSA lieve e ai soggetti di controllo, 2) i pazienti con OSA e ischemia cerebrale silente presentano livelli sierici di sCD40L e di sP-selectina più elevati dei pazienti con OSA, ma senza ischemia cerebrale silente, 3) esiste una significativa correlazione tra indice di apnea-ipopnea (AHI: "apnea-hypopnea index") o durata dell'ipossia notturna e livello sierico dei due marcatori di attivazione piastrinica misurati e 4) tre mesi di trattamento con pressione positiva continua sulle vie aeree (CPAP: "continuous positive airway pressure") hanno determinato una significativa riduzione del livello sierico di sCD40L e di sP-selectina nei pazienti con OSA da moderata a grave.

Gli autori ritengono che questi risultati dimostrino che l'attivazione delle piastrine è aumentata nei pazienti con OSA da moderata a grave, causando un'aumentata frequenza di ischemia cerebrale silente, con conseguente aumento di morbilità e di mortalità cerebrovascolare.

Gli autori ritengono inoltre che l'attivazione piastrinica, dimostrata dall'aumento di sCD40L e di sP-selectina, e l'infiammazione, dimostrata dall'aumento della proteina C-reattiva (CRP) nei pazienti con OSA da moderata a grave, possano spiegare la patogenesi dell'ischemia cerebrale silente nei pazienti con OSA. A questo proposito gli autori ricordano che recenti ricerche hanno indicato che la CRP, che è un marcatore di infiammazione, rappresenta anche un fattore implicato nella patogenesi dell'arteriosclerosi, perché determina attivazione delle cellule endoteliali e delle cellule muscolari lisce coronariche (Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917).

Gli autori ritengono inoltre che nei pazienti con OSA lo stress determinato dall'ipossia abbia valore di mediatore di infiammazione sistemica e di attivazione piastrinica e che promuova la comparsa di ischemia cerebrale silente, come dimostrato recentemente da Eguchi et al. (Eguchi K, Kano K, Hoshida S, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleuchin-6 in patients with obstructive apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129).

Questo effetto dell'ipossia in corso di OSA è stato confermato da un recente studio su pazienti con OSA isocapnica, nei quali la risposta del flusso ematico cerebrale all'ipossia, presente in condizioni di veglia, è risultata ridotta in media del 42% ed è stata corretta con CPAP (Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*



2007; 175: 720). Gli autori hanno rilevato una correlazione, definita “moderatamente significativa” (“moderately strong”) tra risposta del flusso cerebrale all’apnea, indice di apnea-ipopnea (AHI) e saturazione notturna di ossiemoglobina. Secondo gli autori ciò indica che i pazienti con le forme più gravi di OSA e con associata ipossiemia presentano una più ridotta risposta del flusso cerebrale all’ipossia. È stato inoltre osservato che le modificazioni più significative della risposta del flusso cerebrale all’ipossia ottenute con CPAP, si sono verificate nei pazienti con più elevato AHI e con OSA più grave.

Gli autori ricordano che precedenti studi hanno indicato che nei pazienti con OSA è compromessa l’autoregolazione dei vasi periferici a causa di disfunzione endoteliale e ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) e che queste anomalie possono essere corrette dalla CPAP (Foster GF, Hanly PJ, Ostrowski M, et al. **Regulation of cerebral blood flow in patients with obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: A200**).

Gli autori rilevano che l’OSA è caratteristicamente associata a ripetute variazioni della saturazione dell’emoglobina durante il sonno, responsabili dei ripetuti episodi di ipossia intermittente, collegati ad alterazioni vascolari con attivazione del sistema simpatico, stress ossidativo e disfunzione endoteliale. Gli autori ritengono che tutte queste alterazioni sono responsabili dei frequenti episodi di insufficienza cerebrovascolare nei pazienti con OSA.

Nel commentare i risultati ottenuti da Minoguchi et al. (*loc cit*), Murray (Murray BJ. **Brain death by a thousand hypoxia cuts in sleep. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 528**) osserva che l’ictus clinicamente identificabile rappresenta la punta di un iceberg costituito da un più vasto complesso di perturbamenti cerebrovascolari e che l’ischemia cerebrale silente, la quale può essere identificata dalle usuali tecniche di neuroimagine, può verificarsi in aree dell’encefalo che possono essere riconosciute con una precisa valutazione neuropsicologica. Pertanto, secondo Murray (*loc cit*), il problema è quello di sapere quanto spesso l’OSA contribuisce allo sviluppo di minime anomalie cognitive fino alla demenza conclamata.

Secondo l’autore un altro aspetto delle alterazioni cerebrali conseguenti all’ipossia intermittente in corso di OSA è quello delle lesioni della materia bianca mense, del resto, in evidenza da Minoguchi et al (*loc cit*), che possono rappresentare un fattore riconosciuto di rischio di ictus (Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, et al. **White matter hyperintensity in cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. Stroke 2004; 35: 1821**). Pertanto l’effetto del trattamento con CPAP dimostrato da Minoguchi (*loc cit*) sull’attivazione piastrinica potrebbe, secondo Murray (*loc cit*), spiegare il rapporto tra questa e le lesioni della materia bianca.

Associazione dell’ipertensione polmonare con la fibrosi polmonare idiopatica

Recenti studi epidemiologici e clinici hanno posto in evidenza il ruolo dell’ipertensione polmonare (IP) nel complicare una condizione di fibrosi polmonare idiopatica (FPI) (Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett S, et al. **Prevalence and outcome of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006; 129: 746**).

La natura della correlazione del legame tra IP ed FPI è stata oggetto di un recente esame dei fattori che possono influenzare l’insorgenza e la gravità di una IP nel corso di FPI (Nathan SD, Noble PW, Tudor RM.

Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. Connecting the dots. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 875).

Gli autori ricordano che l’incidenza di IP dei pazienti con FPI varia ampiamente, secondo le casistiche, dal 33 al’85% (Lettieri et al. *loc cit*) e che il 45% dei pazienti con FPI in lista per un trapianto polmonare presentano una IP evidenziata dal cateterismo del cuore destro e, di questi, il 9% ha un pressione arteriosa polmonare media (mPAP) superiore a 40 mmHg (Shorr AF, Cors C, Lettieri CJ et al. **Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology and clinical correlates. Chest 2005; 128: 2185**).

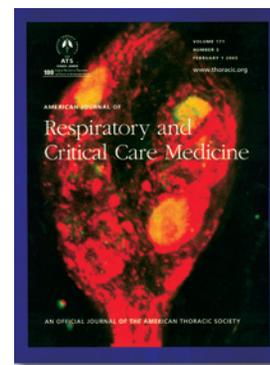
Queste ampie variazioni percentuali sono, probabilmente, dovute al momento in cui, durante il decorso dell’FPI, è stata misurata la pressione arteriosa polmonare e, inoltre, se questa è stata oppure no misurata dopo esercizio fisico. Gli autori rilevano, inoltre, che molti pazienti con FPI presentano un significativo aumento di pressione arteriosa polmonare dopo sforzo in una fase precoce di FPI, mentre in altri pazienti tale aumento è più tardivo. Infatti è stata osservata una differenza notevole nell’incidenza di IP in fase iniziale di FPI (41%) rispetto all’incidenza in fase successiva di FPI (>90%).

Per quanto concerne la correlazione della IP con la FPI, gli autori sottolineano che l’aumento di pressione arteriosa polmonare, per ciò che riguarda sia prevalenza che gravità, non appare in rapporto con i volumi polmonari; infatti non è stata osservata una significativa differenza nei valori di capacità vitale forzata (FVC) tra pazienti con FPI, con o senza IP: inoltre la mPAP e la prevalenza di IP nei pazienti con FPI e più grave danno restrittivo sono risultate, paradossalmente, minori rispetto a pazienti con minor danno restrittivo. Secondo gli autori, ciò può spiegarsi con l’intervento di altri fattori, oltre quello rappresentato dalla progressiva fibrosi polmonare, che possono essere responsabili della comparsa di IP in corso di FPI.

A differenza dei volumi polmonari, la tolleranza allo sforzo, valutata mediante la misura della risposta al cammino per 6 minuti, sembra avere un significato nell’associazione tra IP ed FPI (Kawut S, O’Shea MK, Bartek MN, et al. **Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. Respir Med 2005; 99: 1431**).

Gli autori rilevano che la comparsa di IP in pazienti con FPI può essere in rapporto all’estensione del rimodellamento interstiziale, in conseguenza dell’obliterazione degli alveoli e delle associate alterazioni vascolari. Tuttavia, come gli autori sottolineano, questa correlazione tra IP ed FPI dovrebbe essere spiegata chiarendo i meccanismi patogenetici dell’IP e delle conseguenze della sua terapia sulla patogenesi dell’FPI.

Uno degli aspetti patogenetici più importanti nell’associazione tra IP ed FPI è quello della vasocostrizione arteriosa polmonare e del rimodellamento arterioso polmonare. Nella vasocostrizione polmonare esplica un ruolo rilevante l’ipossiemia, sia locale che sistemica, che può avere importanza in alcuni pazienti con IP in corso di FPI. Un altro aspetto patogenetico è rappresentato dall’estensione del danno alveolare e dall’abnorme proliferazione connettivale caratteristici dell’FPI e inoltre



dal persistente processo infiammatorio, tutti fenomeni che, unitamente al rimodellamento arterioso polmonare, possono avere, nell'associazione tra IP e FPI, un ruolo più importante della vasocostrizione.

Gli autori si soffermano sul rimodellamento vascolare polmonare e fanno rilevare che, dal punto di vista macroscopico, le aree che sono sede di rimodellamento vascolare sono costituite da aree di neovascolarizzazione e da aree di distruzione ("ablazione") vascolare; questi eventi danno luogo a una riduzione della densità vascolare che è particolarmente evidente all'interno dei foci fibroblastici e nelle aree con aspetto cosiddetto "ad alveare", nonostante, come sottolineano gli autori, nel polmone sede di FPI siano evidenti processi angiogenetici. A questo proposito viene rilevato che nei pazienti con FPI, un'alterazione del rapporto tra angiogenesi e angiostasi può dar luogo alla comparsa di IP. Lo sviluppo di IP in corso di FPI può anche essere dovuto alla diversa struttura dei vasi neoformati, con assenza dello strato di elastina che può ridurre la compliance vascolare e contribuire all'insorgenza di IP. (Renzone EA, Walsh DA, Salmon M, et al. **Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med** 2003; 167: 438).

Gli autori ricordano che nell'IP il rimodellamento vascolare può interessare prevalentemente le cellule vascolari dell'intima o della media o dell'avventizia delle arterie polmonari, ma riconoscono che, al momento attuale, non disponiamo di dati, qualitativi o quantitativi, che pongano in relazione l'FPI e la gravità dell'IP con le alterazioni dell'avventizia o con il rimodellamento delle cellule muscolari lisce vascolari, anche se è stata segnalata l'importanza della disfunzione endoteliale nella patogenesi dell'IP associata a FPI (Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. **Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation** 2004; 109: 159).

Un altro aspetto della patogenesi dell'IP che può favorire la sua comparsa in corso di FPI è l'iperproduzione di leucotrieni profibrogenici, da parte soprattutto di cellule proinfiammatorie, dovuta all'attivazione della 5-lipossigenasi. È noto che i leucotrieni possono sovraregolare molti mediatori della fibrosi polmonare e del rimodellamento arterioso polmonare. Inoltre nell'FPI è presente una ridotta produzione di prostaglandina E2 (PGE2) con conseguente aumento dell'espressione dei fattori di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e beta (TNF- β) e quindi con incremento della deposizione di collagene e incremento del rimodellamento arterioso polmonare.

Gli autori ricordano che anche l'endotelina I (ET-1) è una molecola ritenuta importante nell'associazione dell'IP con la FPI. L'ET-1 promuove infatti la vasocostrizione arteriosa polmonare e la crescita delle cellule muscolari lisce arteriose (Budhiraja et al. *loc cit*). Inoltre, l'ET-1 ha proprietà profibrotiche che sono state dimostrate in pazienti con IP ed FPI.

Attivazione immunitaria nella sindrome da intestino irritabile

È noto che la sindrome da intestino irritabile (IBS, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "irritable bowel syndrome") è caratterizzata da alterazioni funzionali gastrointestinali consistenti in dolore o fastidio addominale con disturbi dell'alvo (stipsi o diarrea), in assenza di anomalie strutturali o biochimiche. È altresì noto che infezioni gastrointestinali acute possono dare l'avvio a sintomatologia di IBS e che alcuni di questi pazienti possono presentare segni persistenti di lieve in-

fiammazione della mucosa intestinale, con attivazione di linfociti T e mastcellule e con aumentata espressione di citochine proinfiammatorie. Queste osservazioni hanno indotto a ritenere che una condizione di attivazione immunitaria possa essere responsabile del quadro clinico di IBS e della sua gravità. D'altro canto studi recenti hanno indicato la possibilità che fattori genetici di rischio di alterata funzione immunitaria siano presenti in soggetti con IBS. Questi fattori genetici riguardano il fattore di necrosi tumorale (TNF: "tumor necrosis factor"), l'interleuchina 10 (IL-10) e un alterato rapporto tra IL-10 e IL-12 che indicherebbe una condizione proinfiammatoria di cellule T helper 1 (Th1). È stato inoltre osservato che i pazienti con IBS che presentano associate condizioni psichiatriche, in particolare stati d'ansia, si trovano a rischio elevato di IBS a seguito di infezioni gastrointestinali.

La correlazione tra ansia e depressione e rilascio di citochine proinfiammatorie è stata recentemente studiata da Liebrechts et al nell'ipotesi che nei pazienti con IBS sia presente un'aumentata reattività immunitaria cellulo-mediata con aumentata produzione di citochine proinfiammatorie (Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. **Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology** 2007; 132: 913).

Gli autori hanno valutato la produzione di citochine indotta, in condizioni basali e dopo stimolo con lipopolisaccaride (LPS) di *Escherichia coli*, nei mononucleati del circolo periferico (MCP) in 55 pazienti con IBS, dei quali 17 con prevalente stipsi, 20 con prevalente diarrea e 18 con stipsi alternata a diarrea; per controllo sono stati esaminati 36 soggetti sani. Gli MCP sono stati isolati mediante centrifugazione secondo gradiente di densità e coltivati per 24 ore con o senza aggiunta di 1 ng/mL di LPS. La produzione di citochine (TNF- α , IL-1 β e IL-6) è stata valutata mediante saggio immunoenzimatico. Nella valutazione dei sintomi addominali gli autori hanno preso in considerazione l'intensità e la frequenza del dolore, l'associazione del dolore con i movimenti intestinali, il numero (>3 o <3 al giorno) dei movimenti intestinali, l'emissione di feci molli o liquide oppure consistenti, la sensazione di incompleto svuotamento rettale e l'impellenza delle evacuazioni. Per valutare la situazione psichiatrica gli autori si sono avvalsi del punteggio secondo la Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond AS, Snaith RP. **The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand** 1983; 67: 381).

È stato rilevato che i pazienti con IBS presentano un livello di TNF- α , IL-1 β e IL-6 basale e un livello di IL-6 indotto da LPS significativamente ($P < 0,017$) più elevati rispetto ai soggetti di controllo. L'analisi dei singoli gruppi di pazienti con IBS ha dimostrato che il livello di tutte le citochine esaminate sono risultati significativamente ($P < 0,05$) più alti nei pazienti con prevalente diarrea, mentre i pazienti con prevalente stipsi hanno mostrato aumento dei valori di IL-1 β indotti da LPS comparabili con quelli dei soggetti di controllo. Inoltre, nei pazienti con oltre 3 movimenti intestinali al giorno, impellenza, feci liquide e dolore associato a diarrea, i valori basali di TNF- α e di IL-6 stimolati da LPS sono risultati più alti rispetto ai valori dei pazienti esenti da questi disturbi ($P < 0,05$); infine una condizione di ansia è risultata associata a produzione di TNF- α stimolata da LPS ($P < 0,001$).



Gli autori ricordano che i disordini, motori e sensitivi, della funzione intestinale e l'elaborazione centrale delle informazioni viscerali afferenti hanno un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'IBS e pertanto l'assenza di anomalie strutturali e biochimiche è fondamentale nella definizione di IBS. Tuttavia è noto, come sottolineano gli autori, che specifici eventi ambientali, quali le infezioni gastrointestinali acute, possono provocare le manifestazioni dell'IBS. Gli autori ricordano, a questo riguardo, che già molti anni fa è stato osservato che l'IBS insorge a seguito di infezione intestinale e si manifesta frequentemente in pazienti con ansia o depressione (Gwee KA, Graham JC, Mc Kendrick MW, et al. **Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhea. Lancet 1996; 347: 150**). Secondo gli autori i fattori psicologici possono regolare le risposte infiammatorie ad antigeni batterici e spiegare, almeno in parte, l'aumento dell'incidenza di IBS post-infettiva in pazienti con associate condizioni psicologiche. Gli autori ritengono inoltre che in queste situazioni espliciti un ruolo l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, essendo noto che citochine proinfiammatorie possono determinare questa attivazione.

Concludendo, gli autori ritengono che, almeno in un gruppo di pazienti con IBS, sia presente una condizione di attivazione immunitaria e che un'abnorme risposta immunitaria possa rappresentare un fattore importante nella patogenesi dell'alterata funzione intestinale e, probabilmente, anche delle varie associazioni morbose. Infine, secondo gli autori, l'IBS con prevalente diarrea non dovrebbe essere più definita come un disordine funzionale.

L'attivazione delle piastrine nella sepsi

È noto che nel corso di sepsi si verifica un'attivazione dei neutrofili che vanno a localizzarsi prevalentemente nei capillari del polmone e nei sinusoidi del fegato. Questa attivazione dei neutrofili è considerata inappropriata perché dovuta alla batteriemia o alla endotosinemia presenti in condizioni di sepsi, come conseguenza della diffusione batterica del lipopolisaccaride (LPS). È noto altresì che nella sepsi il numero delle piastrine diminuisce e che, tanto più intensa è la trombocitopenia, tanto più grave è la sepsi e tanto più alta è la mortalità.

L'osservazione che, in corso di sepsi, nel polmone e nel fegato si verifica, oltre che un accumulo di neutrofili, anche un accumulo di piastrine, ha indotto a ritenere che in queste sedi abbia luogo un'interazione tra piastrine e neutrofili, che rappresenterebbe una risposta di immunità innata, necessaria per superare l'infezione.

Recentemente questa interazione è stata studiata in animali di laboratorio e nell'uomo, prendendo in esame il recettore TLR4 ("toll-like receptor 4) che, come noto, è espresso sulle piastrine, degli animali e dell'uomo, che migrano nel polmone in corso di sepsi a seguito dello stimolo prodotto da LPS (Clark SR, Mu AC, Tavener SA,

et al. **Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. Nature Med 2007; 13: 463**). A questo proposito gli autori ricordano che per l'accumulo di piastrine nel polmone è necessario un precedente sequestro di neutrofili e che queste cellule rappresentano la superficie necessaria all'adesione delle piastrine. Gli autori ricordano inoltre che i neutrofili rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni, che si attua, oltre che con la fagocitosi, anche con la liberazione di strutture di DNA che fungono da "trappola" extracellulare per i batteri, i cosiddetti NET ("neutrophil extracellular traps") (Brinkmann V. **Neutrophil extracellular traps. Science 2004; 303: 1532**). I NET esplicano un'attività proteolitica che provoca l'intrappolamento e la morte dei batteri all'interno dei tessuti. Clark et al (*loc cit*) hanno osservato che le piastrine, attraverso l'attività del TLR4, si fissano avidamente ai neutrofili sequestrati nel polmone e nel fegato in corso di sepsi, dando luogo a una rapidissima formazione di NET, che mantengono la loro attività in condizioni di flusso ematico nei capillari e "intrappolano" i batteri presenti in circolo.

Gli autori sottolineano che questi eventi si verificano e sono osservabili soltanto in condizioni di sepsi molto grave e alle spese di un grave danneggiamento dei tessuti e degli endoteli. Clark et al (*loc cit*) fanno notare di aver ottenuto l'effetto del TLR4 sull'attività dei neutrofili soltanto su sangue di soggetti sani e rilevano, inoltre, che l'attività del TLR4 può non essere dipendente dal solo effetto di LPS, perché sono noti altri ligandi del TLR4 che aumentano di numero in corso di sepsi, come fibrinogeno, fibronectina, etc.

Concludendo, gli autori ritengono che il loro studio apra la via ad ulteriori ricerche sulla possibilità di inibire l'attivazione delle piastrine mediante inibitori del TLR4.

Nel commentare questi risultati Urban e Zychlinsky (Urban C, Zychlinsky A. **Netting bacteria in sepsis. Nature Med 2007; 13: 403**) ritengono che saranno necessari ulteriori studi per chiarire quali molecole promuovano l'interazione diretta delle piastrine con i neutrofili, contribuendo alla formazione di NET. Gli autori ricordano che recenti studi hanno indicato che la formazione di NET richiede la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e che resta ancora da determinare se le piastrine inducano la formazione di ROS più velocemente di quanto non facciano i batteri e se esistono altre vie per la formazione di NET. Gli autori sottolineano, inoltre, che, al momento attuale, non è noto se l'interazione tra piastrine e neutrofili si attui, oltre che nel polmone e nel fegato, anche in altri organi e nel sistema immunitario.

