

## FERRITINA: UN NUOVO RUOLO PER UN VECCHIO ATTORE



### Dr.ssa Andreana De Mauri

SCO di Nefrologia e Dialisi

AOU Maggiore della Carità

Novara

✉ e-mail: andreanademauro@libero.it

La ferritina (F) è da tempo utilizzata nella pratica clinica perché rappresenta l'indice di deposito intracellulare del ferro. Esercita attività antiossidante, infatti, sequestra ioni  $Fe^{2+}$  dalla reazione di Fenton, nella quale l'ossidazione spontanea a  $Fe^{3+}$  libererebbe elettroni che reagendo con specie reattive dell'ossigeno innocue, quali  $H_2O_2$ , le trasformerebbero in radicali tossici (1).

Oltre ad agire da deposito intracellulare di ferro, contiene fino a 4500  $Fe^{3+}$  e la sua concentrazione serica riflette la disponibilità marziale dell'organismo, la F è un marker di infiammazione acuta. La sua sintesi è indotta da citokine infiammatorie quali TNF, IL1, IL6. Ha azione antiossidante: viene indotta da alcuni agenti blandamente ossidanti, esempio  $H_2O_2$ , e protegge dalla formazione di superossidi. Il ferro, infatti, induce perossidazione lipidica e inibisce la sintesi di ossido nitrico, indebolendo la compliance endoteliale. Quest'ultimo meccanismo è alla base dell'ipotesi di Sullivan (2) che individua il sovraccarico di ferro come fattore precipitante l'aterosclerosi e quindi la patologia cardiovascolare. Diversi studi hanno confermato la relazione fra livelli di ferritinemia e rischio di accidenti cardiovascolari, sia nella popolazione generale, che in quella uremica (2, 3). In quest'ultima inoltre la F è un marker della cosiddetta MIA-Syndrome (malnutrition, inflammation, anemia), fattore di rischio di morte anche per cachessia uremica o malattia infettiva.

Questo, fino ad oggi, lo "stato dell'arte". Ma ora si sta aggiungendo un nuovo tassello al mosaico. Uno studio recentemente pubblicato (4) suggerisce un nuovo ruolo per la F: quello di protezione dalle calcificazioni vascolari.

La calcificazione vascolare - nell'uremia tipicamente interessa la tonaca media - è il risultato di complicati processi, che si possono semplificare in una "fase minerale" di precipitazione di sali di calcio e di una "fase cellulare" con formazione di matrice calcificante, costituita essenzialmente da materiale fibroso e da cellule muscolari lisce (HSMC) che assumono un fenotipo osteoblastico (espressione del *core-binding factor  $\alpha-1$*  (cbf  $\alpha-1$ ), osteocalcina e fosfatasi alcalina).

Il sistema Eme-ossidasi (HO)/Ferritina, importante nel catabolismo dell'emoglobina e nel riciclo endogeno del ferro, sembra coinvolto nella transdifferenziazione di HSMC. Gli Autori hanno coltivato HSMC in un mezzo contenente fosfato inorganico, per creare un microambiente "procalcifico". Aggiungendo al terreno eme (induttore di HO) e ferritina si osservava una riduzione della deposizione di calcio. L'attività anti calcifica veniva tuttavia annullata solo dall'aggiunta di deferrossamina, inibitore di F, e non da una protoporfirina, inibitore di HO. La conferma che l'attività anticalcifica dipendesse dall'attività ferrossidasica, stava nel fatto che essa si manteneva con l'aggiunta al medium di ceruloplasmina, apoferritina, catena H di F (molecole con attività ferrossidasica) mentre si perdeva parzialmente con biliverdina e completamente con bilirubina e CO (cataboliti dell'eme privi di tale attività). La caratteristica anticalcifica del sistema è stata determinata sia verificando la ridotta deposizione di calcio nel mezzo sia evidenziando la mancata transdifferenziazione osteoblastica di HSMC: Eme, F e le altre molecole ad attività ferrossidasica inibivano l'espressione di cbf  $\alpha-1$ , osteocalcina e fosfatasi alcalina, mentre i cataboliti dell'Eme no.

I risultati di questo studio indicano che il sistema Eme-ossidasi/Ferritina e più propriamente la sua attività ferrossidasica protegge dalle calcificazioni vascolari.

L'importanza di tale ipotesi è evidente, visto l'impatto delle calcificazioni vascolari sulla morbilità e mortalità dei pazienti uremici. Ovviamente i risultati dovranno essere confermati da ulteriori studi *in vitro* e *in vivo* sull'animale e nell'uomo. Sarebbe inoltre opportuna una revisione degli studi che hanno riscontrato una correlazione neutra o addirittura negativa (1) fra ferritinemia e accidenti cardiovascolari alla luce dello stato del calcio dei pazienti e degli studi di associazione fra iperparatiroidismo e mortalità alla luce dei valori di ferritinemia.

In conclusione sembra che due complicanze maggiori dell'uremia, alterato assetto marziale e calcificazioni vascolari, condividano un comune attore, protagonista in un caso, "comparsa" nell'altro; se ciò dovesse essere confermato il Nefrologo clinico non potrà non tenerne conto allorquando interverrà con la terapia a dirigere il gioco delle parti

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. Clin Chim Acta 2005; 357: 1-16.
2. Sullivan JL. Iron and sex difference in heart disease risk. Lancet 1981; 1: 1293-4.
3. Kletzmayer J, Hörl WH. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl. 2): 25-9.
4. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cell. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1254-63.