

La trombo-infiammazione: intelligenza dormiente, selezione clonale, ferita circolante

Alessandro Lucchesi, MD, PhD — IRCCS IRST "Dino Amadori", Meldola (FC)

Convegno interregionale SIE — Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare

Bologna, 21 aprile 2026 — Aula G. Prodi, Complesso di S. Giovanni in Monte

Disclosures

Consultancy

- Novartis
- Morphosys
- Menarini Stemline
- GSK
- Incyte
- MSD
- Sanofi
- SOBI
- Amgen
- Protagonist Therapeutics
- Grifols

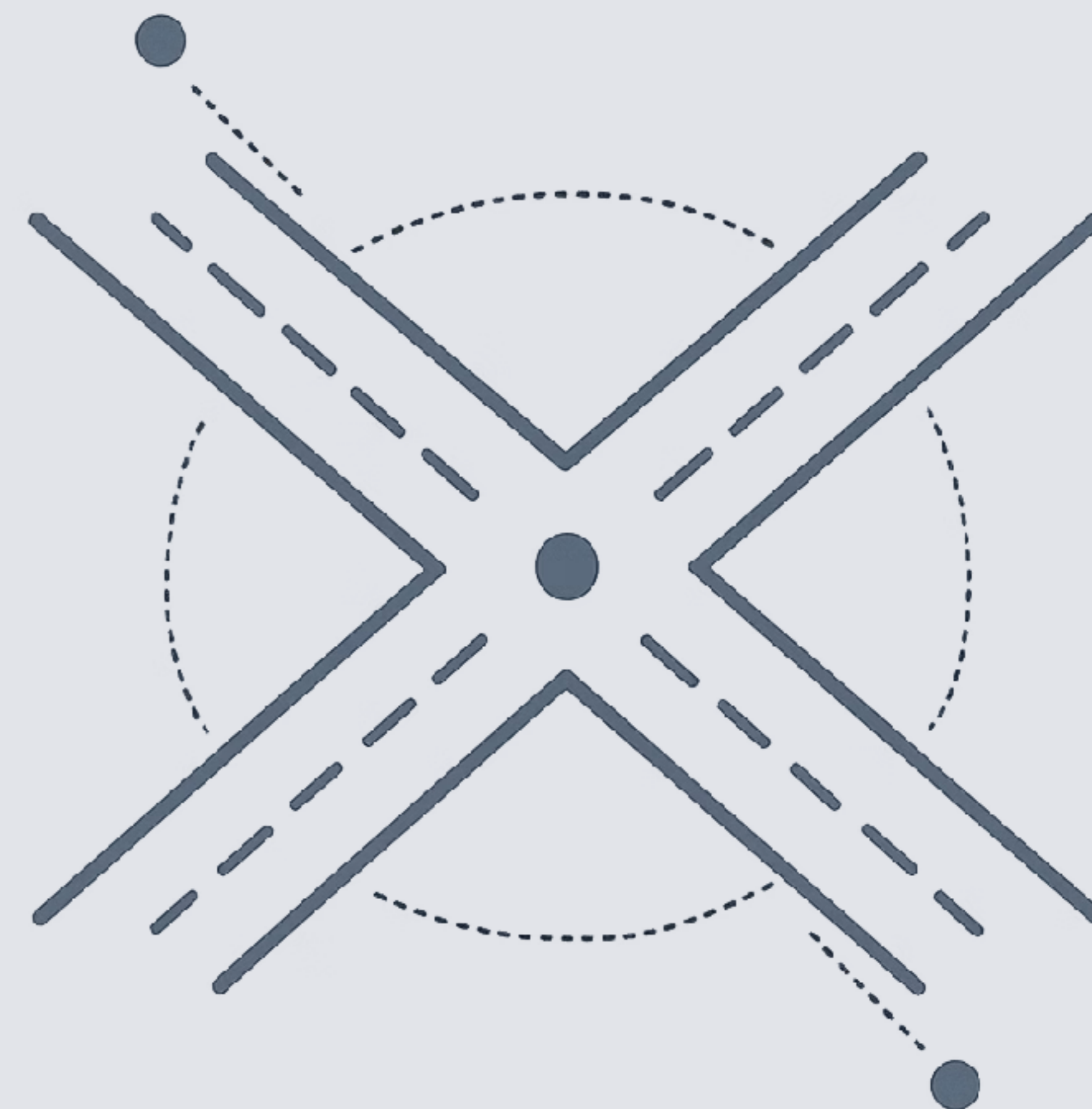
Speakers Bureau

- Novartis
- Menarini Stemline
- GSK
- Recordati
- Incyte
- Sanofi
- SOBI
- Amgen
- Grifols
- AOP

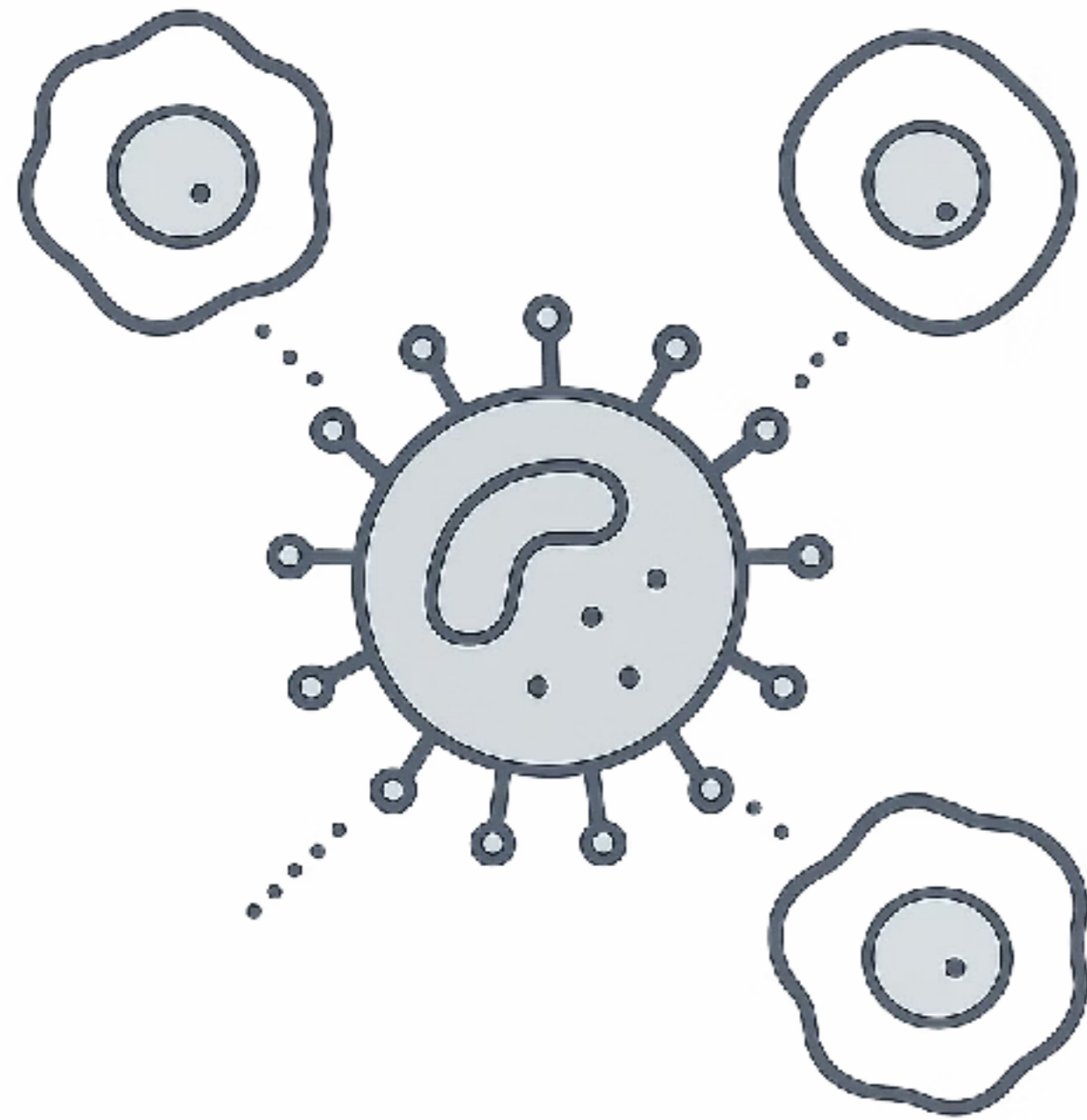
Una domanda

Perché quattro malattie rare apparentemente lontanissime — emoglobinuria parossistica notturna, amiloidosi AL, mastocitosi sistemica, trombocitopenia immune — convergono tutte, prima o poi, verso lo stesso luogo: il vaso, l'infiammazione, la trombosi?

La risposta non è nella clinica. È nella lingua che il sangue parla prima di averne imparate altre.



Immunotrombosi: la difesa che si trasforma in malattia



La **coagulazione** non è solo emostasi: è un *effettore intravascolare dell'immunità innata*. Piastrine, neutrofili, monociti e fattori coagulativi cooperano per **contenere i patogeni** nel lume vasale — è *immunotrombosi*, un meccanismo di difesa conservato evolutivamente.

Quando il circuito si attiva in modo **aberrante e persistente**, la difesa diventa patologia: **trombo-infiammazione** — il *terzo meccanismo* del danno cardiovascolare, irriducibile alla coagulazione pura e all'iperlipidemia.

i I trial clinici recenti confermano: **bersagliare l'infiammazione previene eventi trombotici** dove anticoagulanti e ipolipemizzanti non bastano.

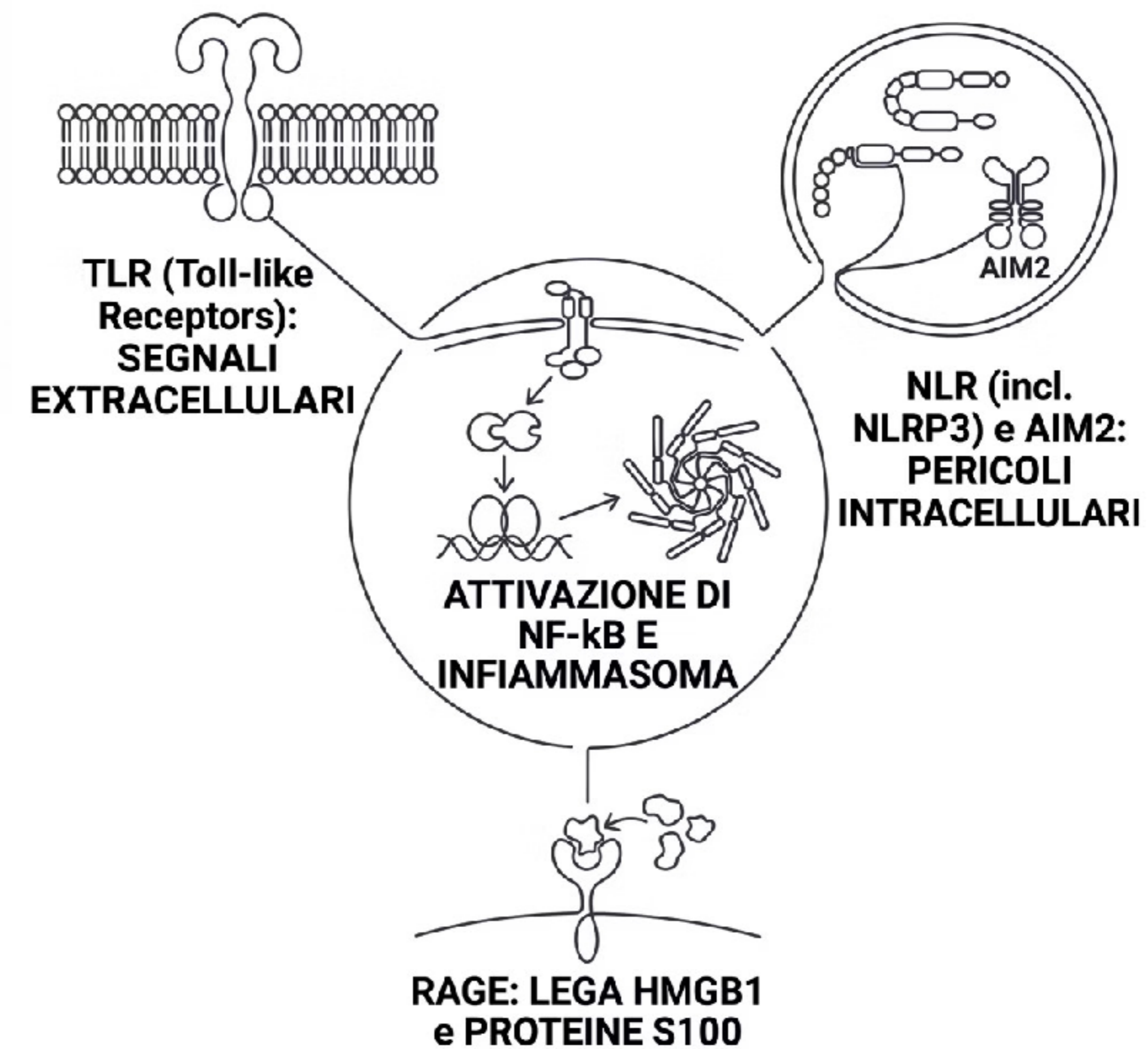
 *Engelmann & Massberg, Nat Rev Immunol 2013; Stark & Massberg, Nat Rev Cardiol 2021; Jackson et al., Blood 2019*

PAMPs e DAMPs: il lessico dell'infiammazione senza infezione

Segnali riconosciuti dall'immunità innata

Nelle patologie croniche, i **DAMPs sterili** dominano: *mtDNA*, *ATP extracellulare*, *eme libero*, *cristalli*, *HMGB1*, *S100A8/A9*, *catene leggere*. La cellula non distingue fra infezione e danno: **risponde allo stesso modo**.

 Brennan, Lunsford & Kuo, *J Transplant* 2010; Kinra, *Scand J Immunol* 2021; Wu et al., *Eur J Med Res* 2025



PAMPs

Segnali di origine microbica

DAMPs

Segnali endogeni sterili

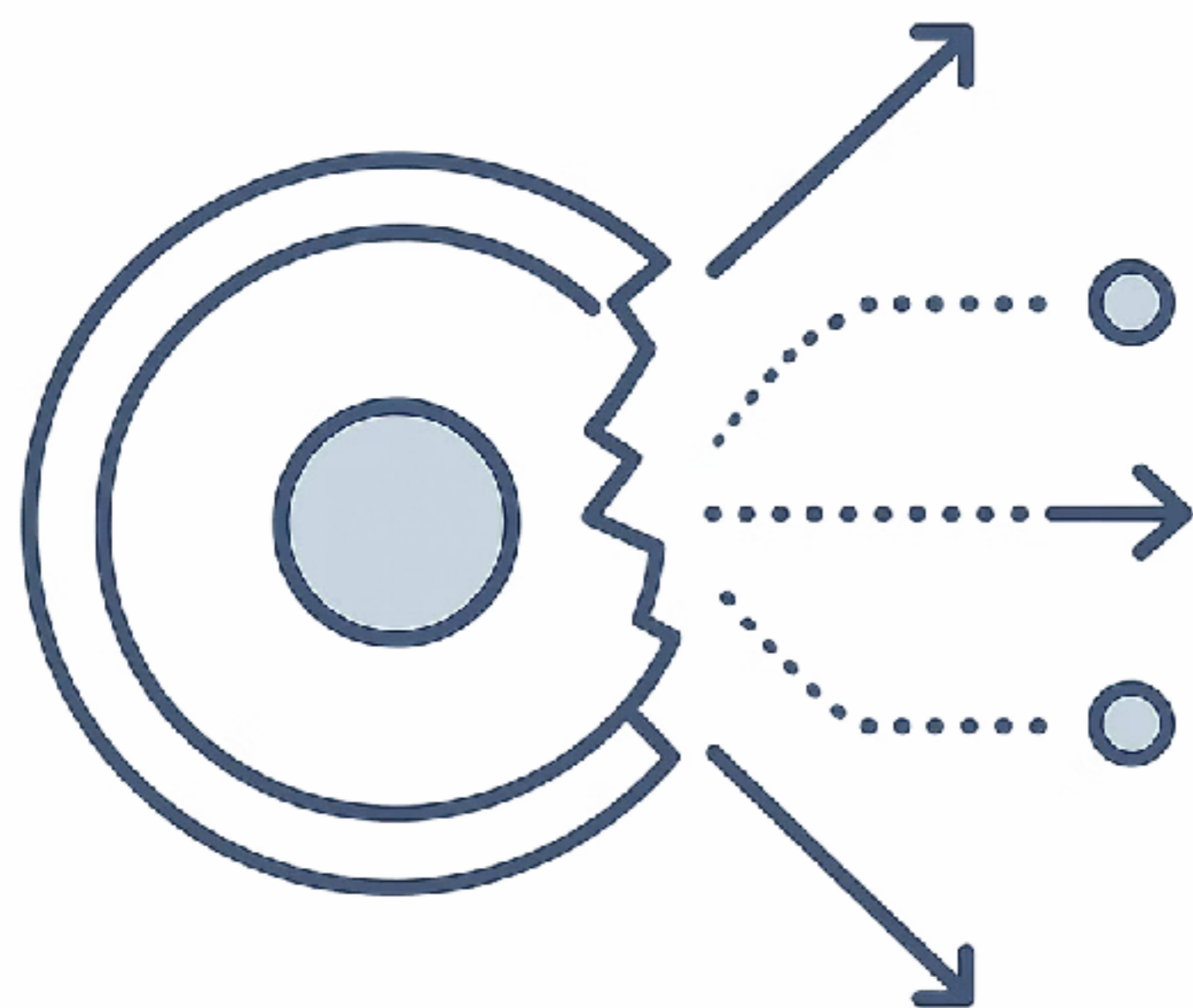
NLRP3: la piattaforma molecolare dell'infiammazione sterile



NLRP3 è un complesso multimerico citoplasmatico (NLRP3 + ASC + pro-caspasi-1) che richiede **due segnali distinti** per attivarsi. Il prodotto finale — IL-1 β matura, IL-18 e gasdermina D — trasforma un danno puntuale in stato infiammatorio amplificato. **NLRP3 non è un interruttore: è un amplificatore.** Una volta acceso, tende a non spegnersi.

 *Di Battista et al., IJMS 2021; Fusco et al., IJMS 2021; Guo, Callaway & Ting, Nat Med 2015*

Piroptosi: la morte come segnale



La piroptosi **non è un incidente**: è una morte cellulare programmata, litica, infiammatoria. La cellula morente rilascia **alarmine** — HMGB1, S100A8/A9, mtDNA — che *amplificano* la risposta nelle cellule vicine, instaurando un **loop autocrino-paracrino**.

Endotelio e macrofagi tissutali **piroptizzano nelle placche aterosclerotiche, nei trombi freschi, nei tessuti fibrotici**.

| La morte non è la fine del segnale: è la sua moltiplicazione.

 *Wu et al., Immunity 2019; Wagner & Heger, ATVB 2022*

NETosi: la cromatina dispiegata come ragnatela procoagulante



PAD4 e decondensazione

La citrullinazione degli istoni H3/H4 da parte di PAD4 porta alla decondensazione cromatinica e all'espulsione del DNA.



Piattaforma procoagulante

Le NETs concentrano fattore tissutale, istoni citotossici, elastasi, mieloperossidasi in una matrice solida.



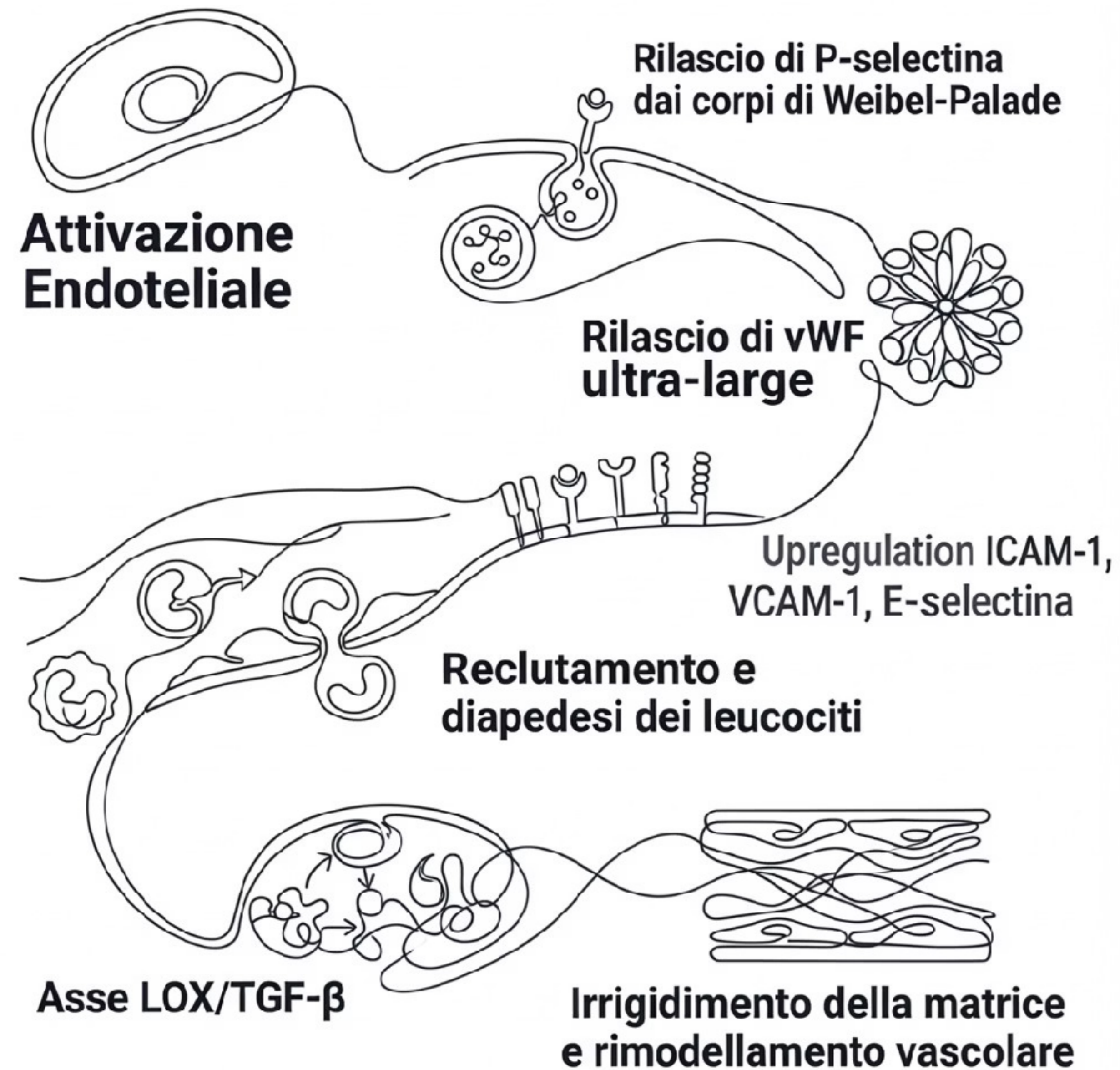
Trombogenesi

L'interazione con vWF ultra-large rilasciato dall'endotelio attivato innesca la trombogenesi arteriosa e venosa.

Nei trombi arteriosi umani, nelle placche in erosione, nei territori d'ischemia: **le NETs non sono marker, sono effettori.**


 *Döring, Soehnlein & Weber, Circ Res 2017; Martinod et al., PNAS 2013; Knight et al., Circ Res 2014*

L'endotelio è un organo, non un rivestimento



L'attivazione endoteliale non è un epifenomeno: è un **programma coordinato**. La traslocazione di P-selectina dai corpi di Weibel-Palade, il rilascio di vWF ultra-large non adeguatamente tagliato da ADAMTS-13, il reclutamento leucocitario via ICAM-1 e VCAM-1 costruiscono un microambiente protrombotico e proinfiammatorio.

Lo **stiffening della matrice** mediato dall'asse **LOX / TGF- β** completa il quadro: il vaso *rimodella* se stesso prima ancora che la trombosi si manifesti.

 Drakeford & O'Donnell, *ATVB* 2017; Leiva et al., *JACC CardioOncol* 2022; Koupenova et al., *Circ Res* 2018

Il fattore tissutale: il punto di non ritorno

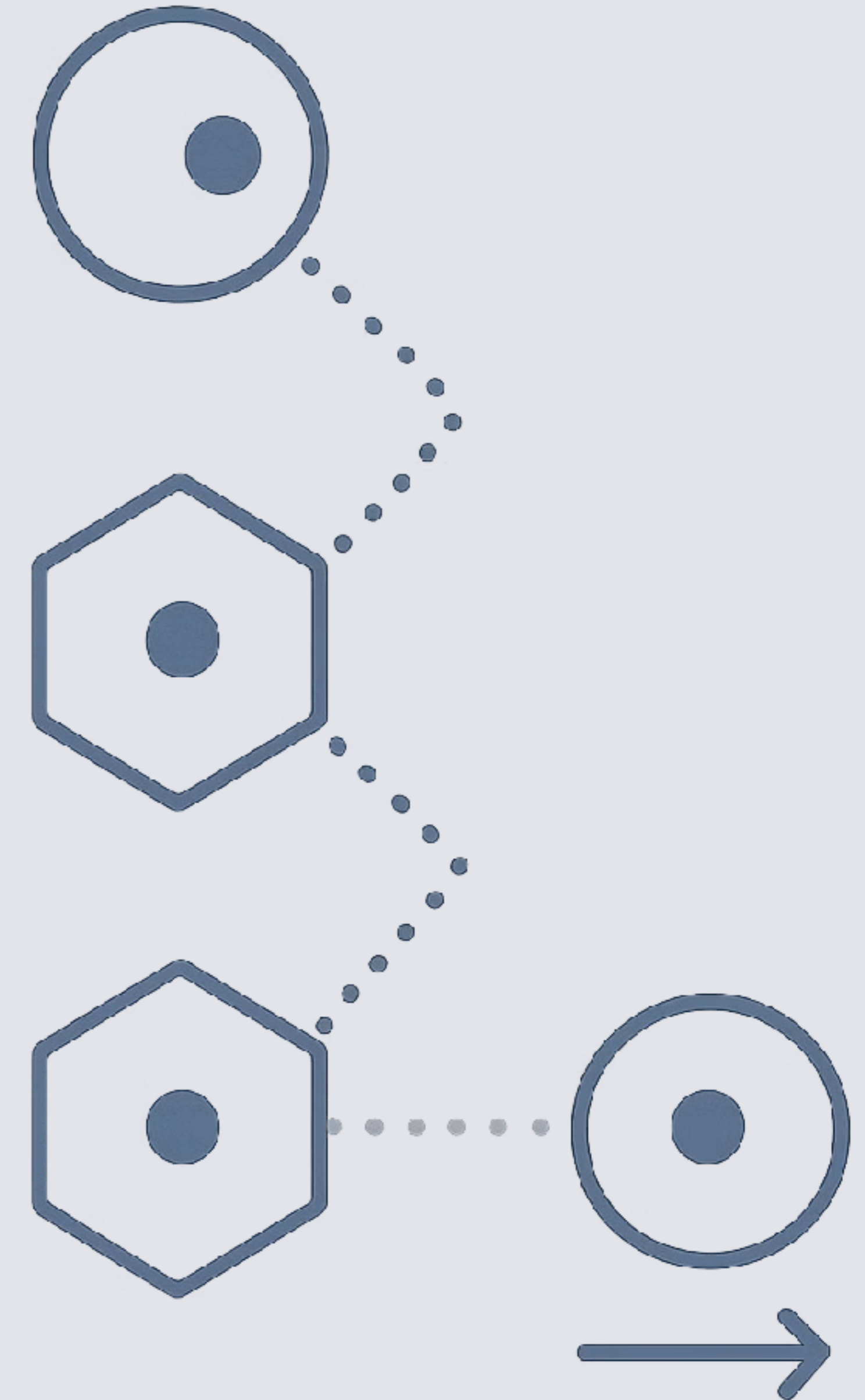
Cascata estrinseca

L'infiammazione induce espressione di **tissue factor (TF)** su monociti, endotelio attivato e micro-vescicole circolanti. TF + fattore VIIa attiva la cascata estrinseca e genera **trombina**.

Il circuito si autoalimenta

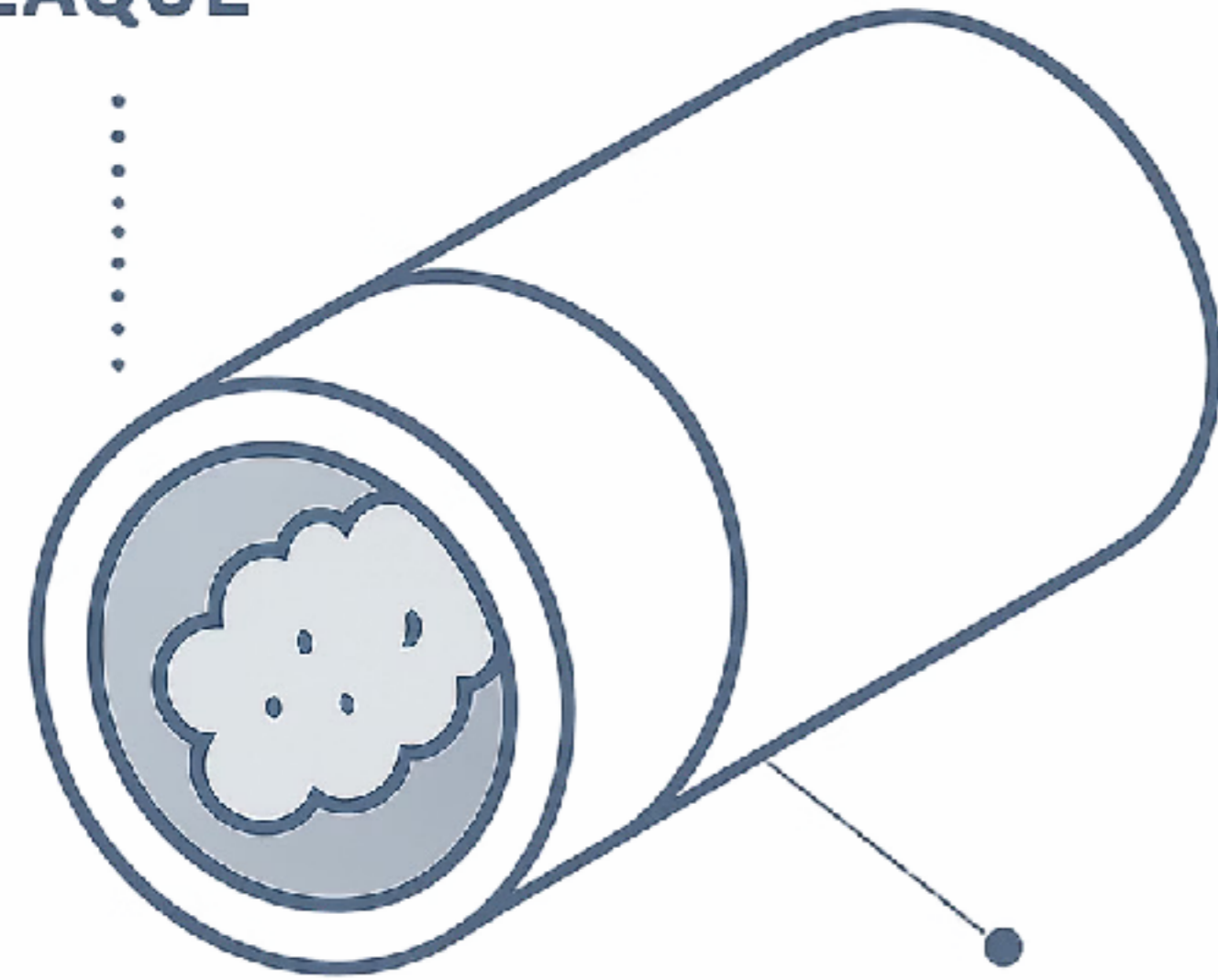
La trombina attiva i recettori **PAR-1 e PAR-2** su piastrine, endotelio, fibroblasti. Downstream: **TGF- β , IL-6, MCP-1** — la fibrosi tissutale inizia. *Ogni evento trombotico è anche un evento infiammatorio, e viceversa.*

 Moore et al., Blood 2013; Ungefroren et al., IJMS 2017; Wagner & Heger, ATVB 2022



La placca come tessuto infiammato

ATHEROSCLEROTIC
PLAQUE



I **cristalli di colesterolo** attivano NLRP3 nelle fasi *precocissime* dell'aterogenesi — non sono conseguenza, sono causa. I macrofagi schiumosi intrappolati nella placca **piroptizzano**, rilasciano IL-1 β e reclutano neutrofili in un circuito autoamplificante.

Le **NET intraplacca** promuovono l'*erosione superficiale* e la trombosi arteriosa acuta. L'inibizione di **PAD4** mieloide riduce sia l'aterogenesi che la trombosi arteriosa nei modelli murini.

📄 La placca non è un deposito passivo: è un **compartimento infiammatorio attivo**.

📖 *Duewell et al., Nature 2010; Franck et al., Circ Res 2018; Döring, Soehnlein & Weber, Circ Res 2017*

Die Natur ist der schlummernde Geist.

"La natura è lo spirito dormiente." – F.W.J. Schelling, 1797

Un linguaggio arcaico

La trombo-infiammazione non è un malfunzionamento: è uno **strato arcaico di intelligenza del vivente**, conservato per 500 milioni di anni fin dagli invertebrati.

Il risveglio

Quando l'infiammazione cronica persiste, quel linguaggio arcaico **si risveglia, sceglie, rimodella**. Il *Limulus amoebocyte lysate* ne è la testimonianza vivente.

La voce del clone

Il clone che emerge è la voce che ha risposto meglio al richiamo.



CHIP: la selezione silente

Definizione e prevalenza

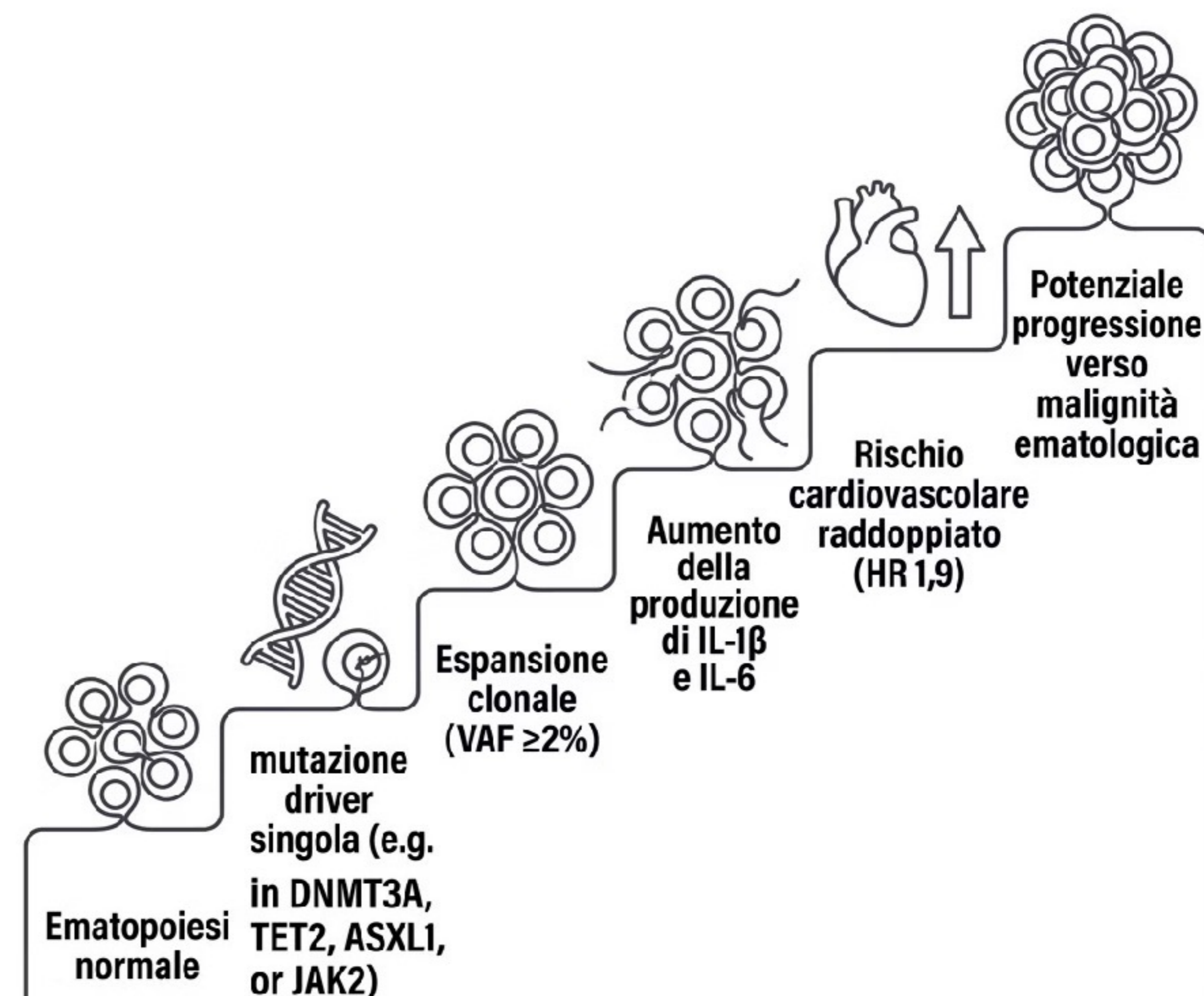
Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: mutazione somatica driver in cellule ematopoietiche, senza discrasia ematologica manifesta, VAF \geq 2%.

Prevalenza: **10–30% degli ultra-sessantenni**. Geni più coinvolti: **DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2**.

⚠ CHIP raddoppia il rischio cardiovascolare (HR \approx 1,9), indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali.

Il clone non è la malattia: è il suo segnale d'anticipo.

 Jaiswal et al., NEJM 2014; Jaiswal et al., NEJM 2017; Bick et al., Nature 2020



Inflammation cronica: il selettore clonale

TET2^{-/-}

Macrofagi iperproduttori di IL-1 β → accelerazione dell'aterosclerosi **NLRP3-dipendente**

JAK2^{V617F}

Neutrofili primati per NETosi → trombosi spontanea **PAD4-dipendente**

AIM2 Inflammasoma

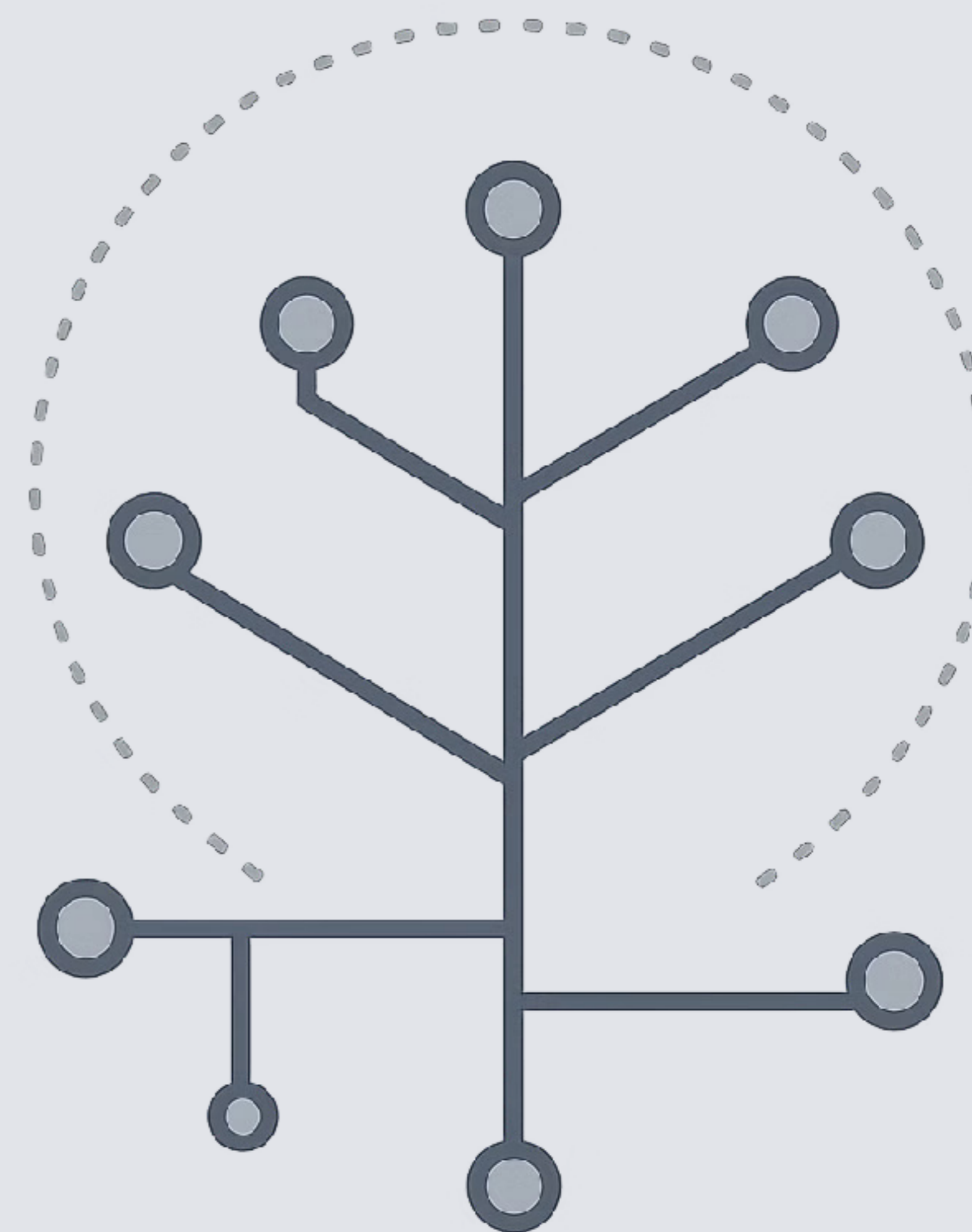
Aggrava l'aterosclerosi nei modelli CHIP (Fidler 2021)

Bidirezionalità

L'aterosclerosi stessa **accelera la selezione clonale** (Heyde 2021, Agrawal 2024)

L'inflammation seleziona i cloni che sanno nutrirla.

 Fuster et al., Science 2017; Sano et al., JACC 2018; Fidler et al., Nature 2021; Agrawal et al., Nat Med 2024



Il clone produce il suo stesso habitat

TET2 e DNMT3A sono **regolatori epigenetici**: la loro perdita altera la trascrizione del programma infiammatorio. La progenie mutata produce **più IL-1 β , più IL-6, più NLRP3**, trasformando l'ambiente in cui vive.

Il vantaggio selettivo del clone è la **stessa infiammazione che lo ha generato**: una forma di *fitness darwiniana distorta* — il clone prospera perché infiamma, e infiamma perché prospera.

 *Ridker et al., NEJM 2017 (CANTOS); Fuster & Walsh, Circ Res 2018; Cook et al., Blood Adv 2019*

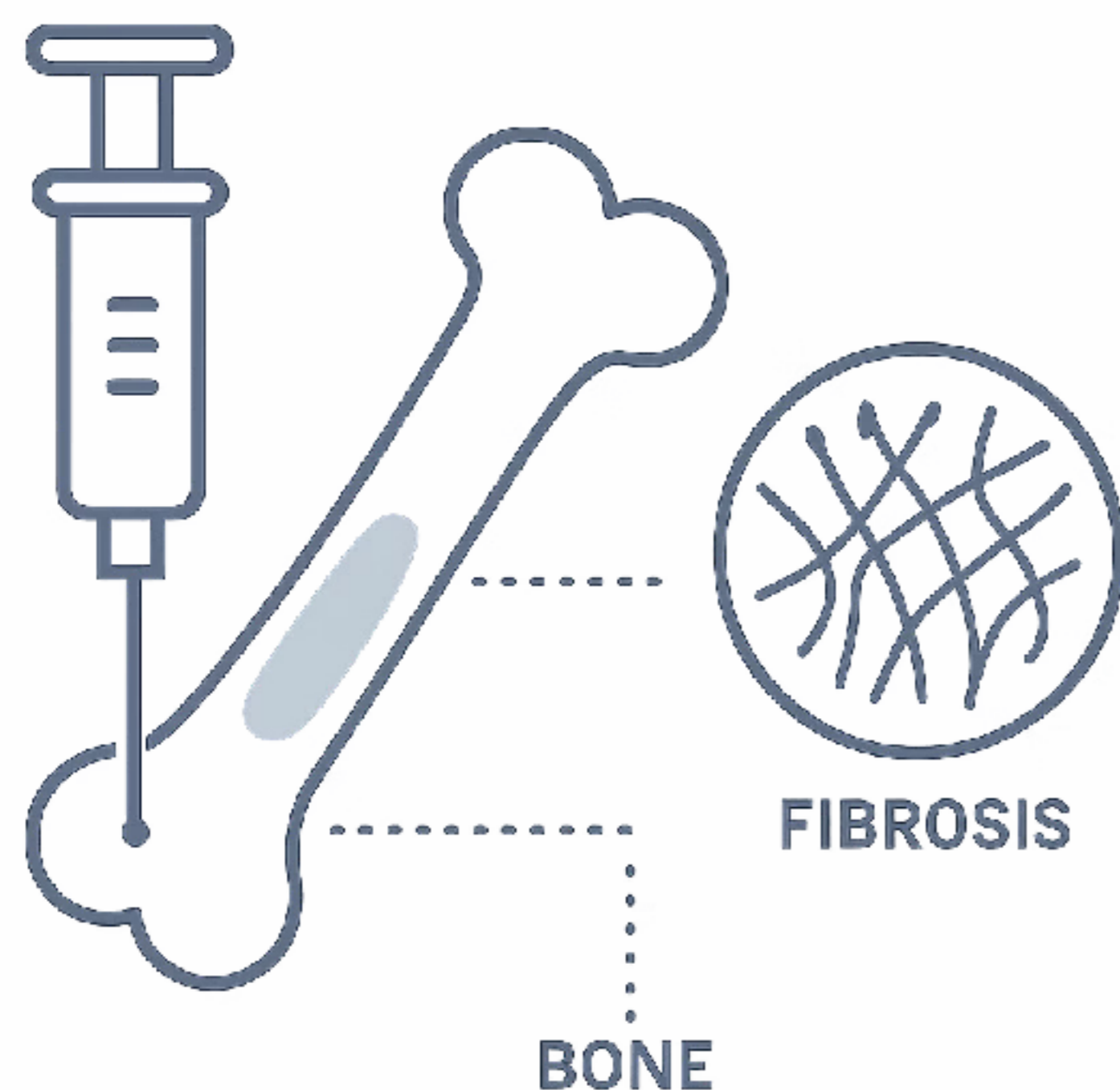
La prova clinica: CANTOS

Canakinumab (anti-IL-1 β) ha dimostrato una **riduzione significativa degli eventi cardiovascolari** indipendente dal colesterolo.

È la conferma clinica che **bersagliare l'asse IL-1 β** — il prodotto del clone — interrompe il circuito.

Ridker et al., NEJM 2017

Le neoplasie mieloproliferative: il laboratorio naturale



Il **JAK2V617F** non è solo un driver proliferativo: è un **driver infiammatorio** a tutti gli effetti.

Il clone MPN è il CHIP portato alla sua estrema conseguenza: selezionato, autore, intrappolato.

 *Hasselbalch, Leuk Res 2014; Wolach et al., Sci Transl Med 2018; Solli et al., Eur J Haematol 2023; Barbagallo et al., Blood Cancer J 2024*

→ **Neutrofili JAK2-mutati:** ↑ PAD4, ↑ NETosi, ↑ integrine → trombosi arteriosa e venosa

→ **Macrofagi JAK2-mutati:** ↑ IL-6, ↑ IL-1 β → aterosclerosi accelerata, fibrosi midollare

→ **Burden allelica:** correla con CACS, fibrosi e mortalità

La ferita circolante: il sangue come tessuto non rimarginato

Attivazione piastrinica

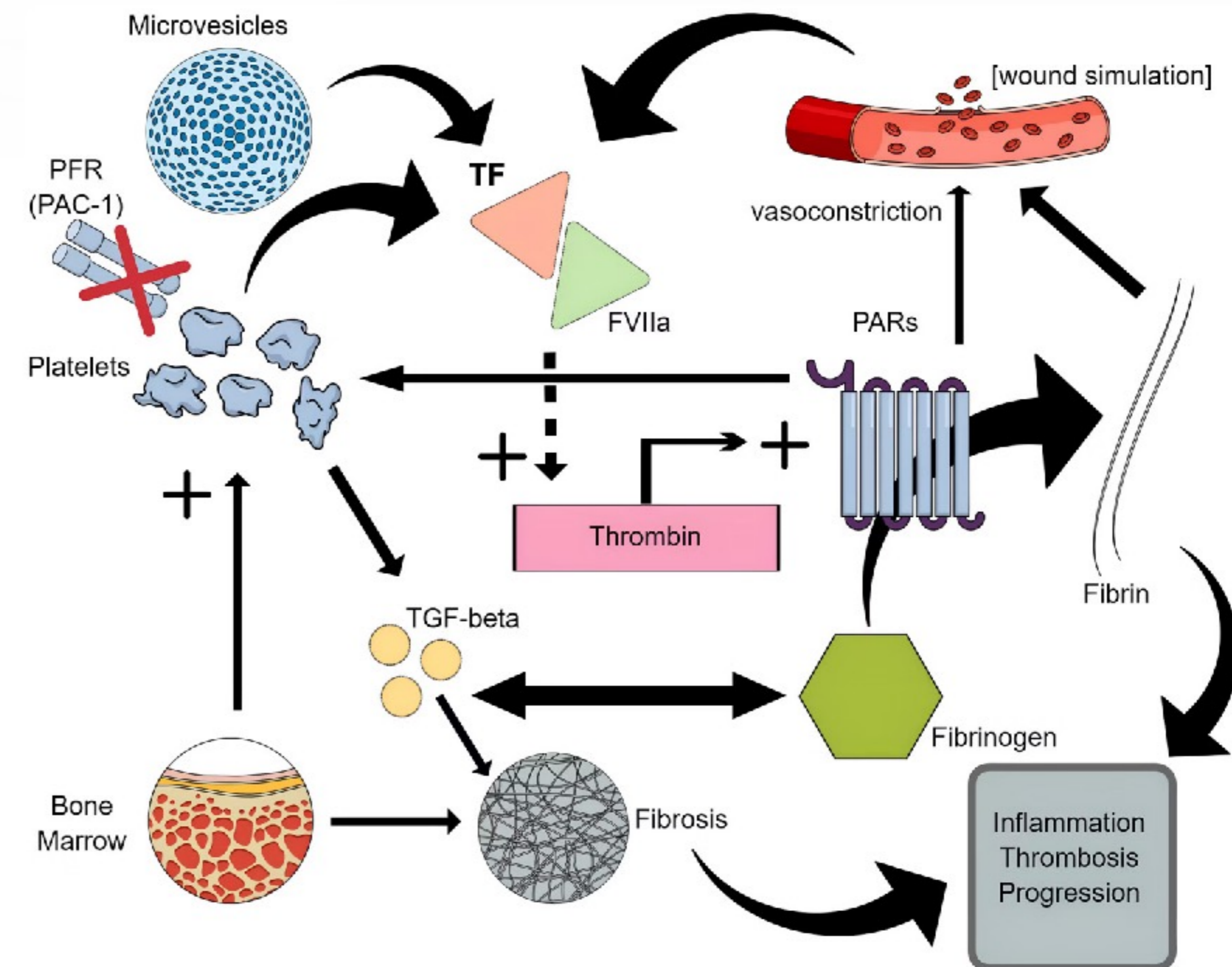
Micro-vescicole procoagulanti circolanti, TF esposto, thrombin burst perpetuo, PAR signalling costantemente attivo

Fibrosi sistemica

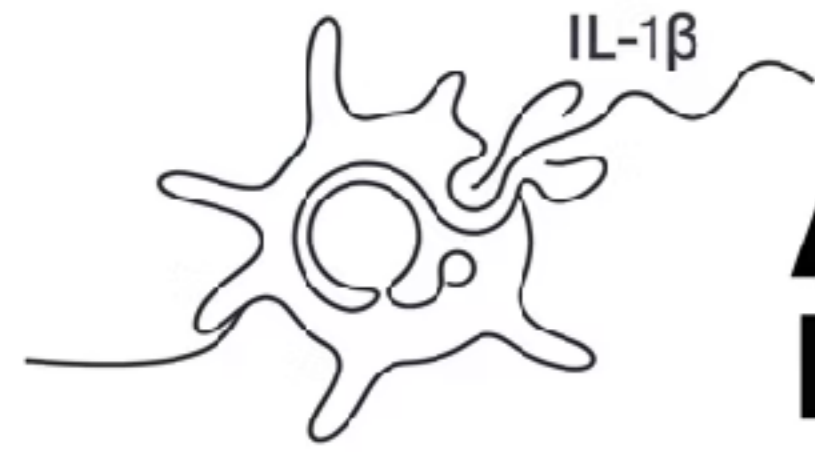
TGF- β mobilizzato \rightarrow fibrosi midollare e stiffening vascolare, endotelio attivato \rightarrow vasocostrizione e aterogenesi

Malattia sistemica

La "ferita" non è in un luogo: circola. Non esiste più un sito della malattia: esiste una condizione sistemica del sangue



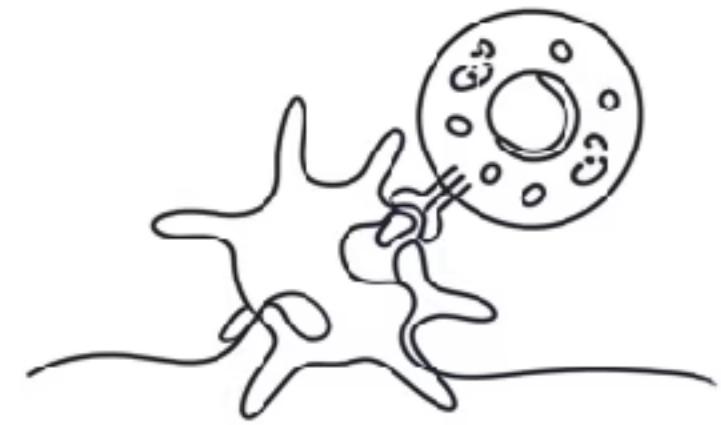
Le piastrine: non contatori, cellule immunitarie



ATTIVAZIONE NLRP3 E IL-1 β SECRETO



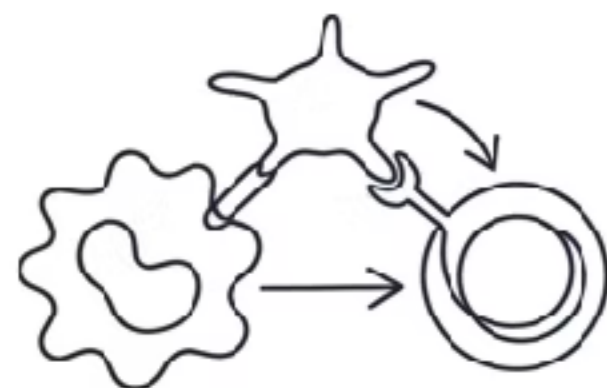
PIATTAFORMA DEL COMPLEMENTO (C3, C5b-9)



PF4 E SFORZO D'ELIMINAZIONE DEI PARASSITI (SISTEMA DUFFY)



FORMAZIONE DI NET (P-SELECTIN/PSGL-1)



PONTE TRA IMMUNITÀ INNATA E ADATTATIVA

Le piastrine esprimono un **NLRP3 funzionale** attivo durante la trombogenesi e secernono IL-1 β . Fungono da **piattaforma per l'attivazione del complemento** (C3, C5b-9), costruendo un ponte diretto con l'immunità innata.

Il **PF4** lega globuli rossi plasmodio-infettati via sistema Duffy: una funzione immunitaria ancestrale. Le piastrine attivano le NETs via P-selectina / PSGL-1 sul neutrofilo.

Le piastrine non "si aggregano": giudicano, segnalano, selezionano.

 *Qiao et al., Haematologica 2018; Koupenova et al., Circ Res 2018; Lucchesi, Br J Haematol 2019*

Dove il clone incontra il vaso

Una nuova disciplina

La **cardio-ematologia** non è una sottospecialità: è il riconoscimento che *il clone ematopoietico e il vaso sono lo stesso paziente*.

Gli **endpoint vascolari** — CACS, velocità dell'onda di polso (PWV), dilatazione flusso-mediata (FMD) — meritano un posto centrale nei trial oncoematologici.

  *Solli et al., Eur J Haematol 2023; Wu et al., Eur J Med Res 2025; Leiva et al., JACC CardioOncol 2022*

JAK2 VAF → CACS

La burden allelica correla con Coronary Artery Calcium Score ≥ 400 nelle MPN

HMGB1

Alarma circolante: livelli elevati nelle MPN, correlati con attività infiammatoria e rischio trombotico

NLR

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: sintetizza in un indice banalissimo — disponibile in ogni emocromo — l'intera trombo-infiammazione



Trombo-infiammazione

Parte 2 – La grammatica del vivente



Due voci del linguaggio arcaico

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

Perdita di **CD55 e CD59** → silenziatori complementari rimossi → la lingua arcaica parla *senza filtro*. Trombosi in sedi atipiche (Budd-Chiari, venose splancniche), firma della dismodulazione. Il complemento attiva piastrine e NETosi → IL-6 → *vicious cycle*.

"La più viziosa trombofilia acquisita conosciuta in medicina." — Luzzatto

Hill et al., Blood 2013; Gurnari et al., Blood 2024; Kokoris et al., IJMS 2024

AMILOIDOSI AL

Le catene leggere non sono deposito inerte: sono **DAMP solubili**. Disfunzione endoteliale diretta: NO ↓, superossido ↑, perossinitrito ↑. Coagulopatia *bidirezionale*: fattore X adsorbito, iperfibrinolisi associata a trombi intracavitari.

Migrino et al., AJP Heart 2011; Porcari et al., JAMA Cardiol 2024; Gertz, Am J Hematol 2024

Bidirezionalità e motore nascosto

MASTOCITOSI SISTEMICA

Lo stesso mastocita KIT-mutato parla **simultaneamente** pro- e anti-coagulante. Triptasi + eparina inibiscono la via intrinseca e favoriscono la fibrinogenolisi. PAR-2, tPA e il sistema kallikrein-chinina attivano la cascata pro-coagulante e pro-infiammatoria.

i *La prova irrefutabile che il circuito è modulabile, non unidirezionale.*

Gotlib et al., Blood Adv 2024; Rajendram et al., Clin Med 2025; Prieto-García et al., Immunol Allergy Clin North Am 2014

TROMBOCITOPENIA IMMUNE

Paradosso apparente: piastrinopenia **con** rischio tromboembolico documentato. **NLRP3 piastrinico**, IL-17/IL-18 da Th17 e NETosi costituiscono il motore nascosto della trombo-infiammazione in ITP. Fatica e astenia: manifestazioni di infiammazione cronica sistemica, non epifenomeni.

Lucchesi et al., Res Pract Thromb Haemost 2025; Al-Samkari, Am J Hematol 2024; Palandri et al., Blood 2021

Insegnare al circuito a dormire

Le terapie che funzionano davvero non *silenziano* la lingua arcaica: le **restituiscono un ritmo**.

PNH

Eculizumab, iptacopan: ripristino dei silenziatori del complemento, e di una modulazione più fisiologica.

Amiloidosi AL

Daratumumab, terapie anti-amiloide: zittiscono il clone plasmacellulare alla fonte.

Mastocitosi Sistemica

Avapritinib: seda il mastocita KIT-mutato senza distruggerlo, modulando il fenotipo.

ITP

Rilzabrutinib, fostamatinib: trattano il motore infiammatorio, non solo la conta piastrinica.

MPN / CHIP

JAKi in MPN, **canakinumab** in CHIP ad alto rischio: prova di principio della modulazione trombo-infiammatoria.

MPNs

BET inhibitors come tentativo di silenziare l'infiammazione cronica e la piroptosi, e quindi la progressione.

Non si disattiva l'intelligenza dormiente: le si restituisce il sonno.

La sopravvivenza che diventa aberrazione

1 Il clone che ha meglio ascoltato lo *schlummernde Geist* è quello che più non può tacere

Ogni battaglia vinta contro la selezione rinforza il selettore stesso.

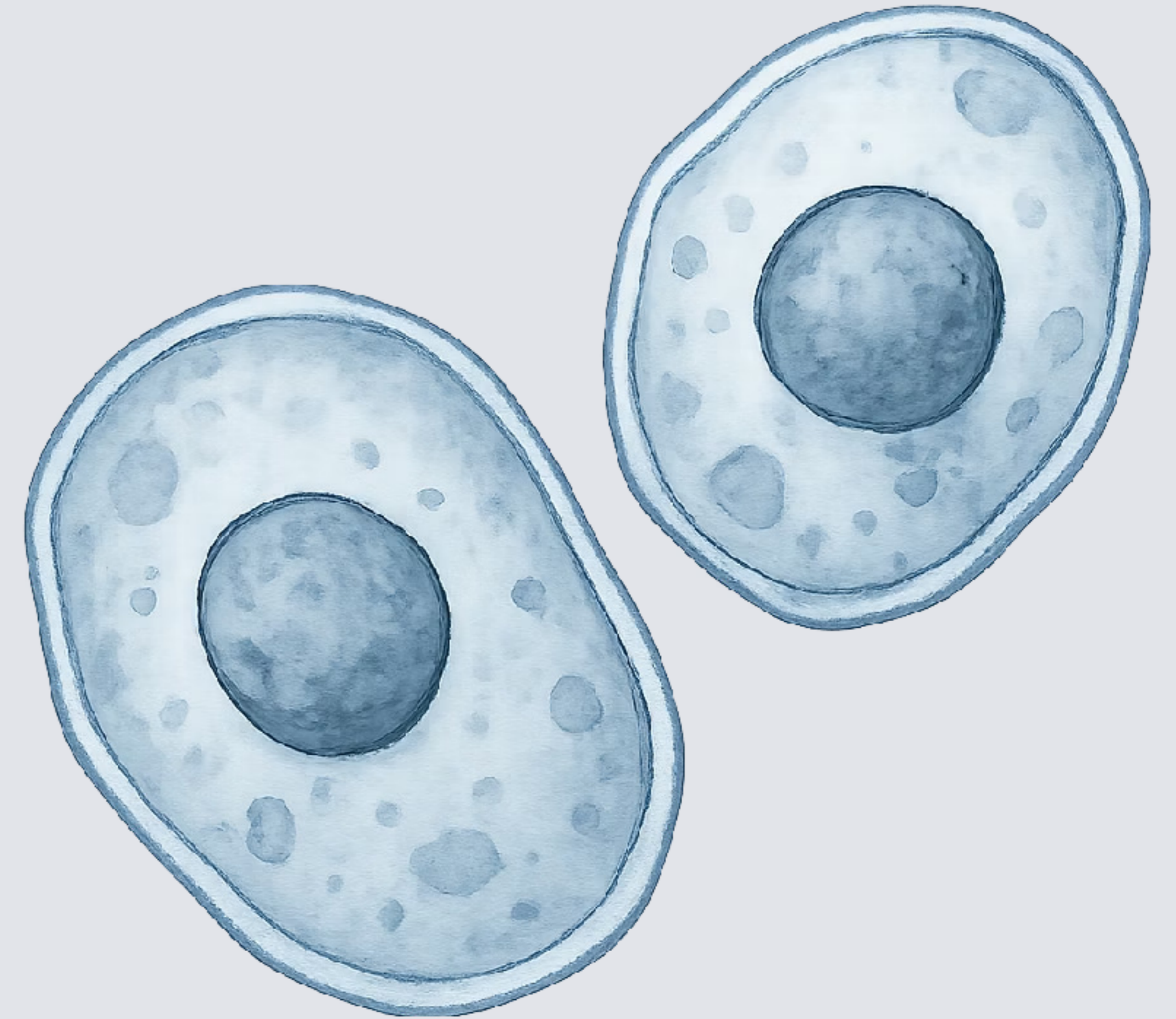
2 L'infiammazione cronica non è effetto collaterale

È la **condizione di possibilità** della malattia clonale e al tempo stesso la sua trappola.

3 Le malattie rare come osservatori privilegiati

Non sono periferia dell'ematologia: mostrano la grammatica del vivente allo stato puro — la rarità rivela ciò che la frequenza nasconde.

Il sangue parla sempre la stessa lingua. In queste malattie, la parla senza mediazione.



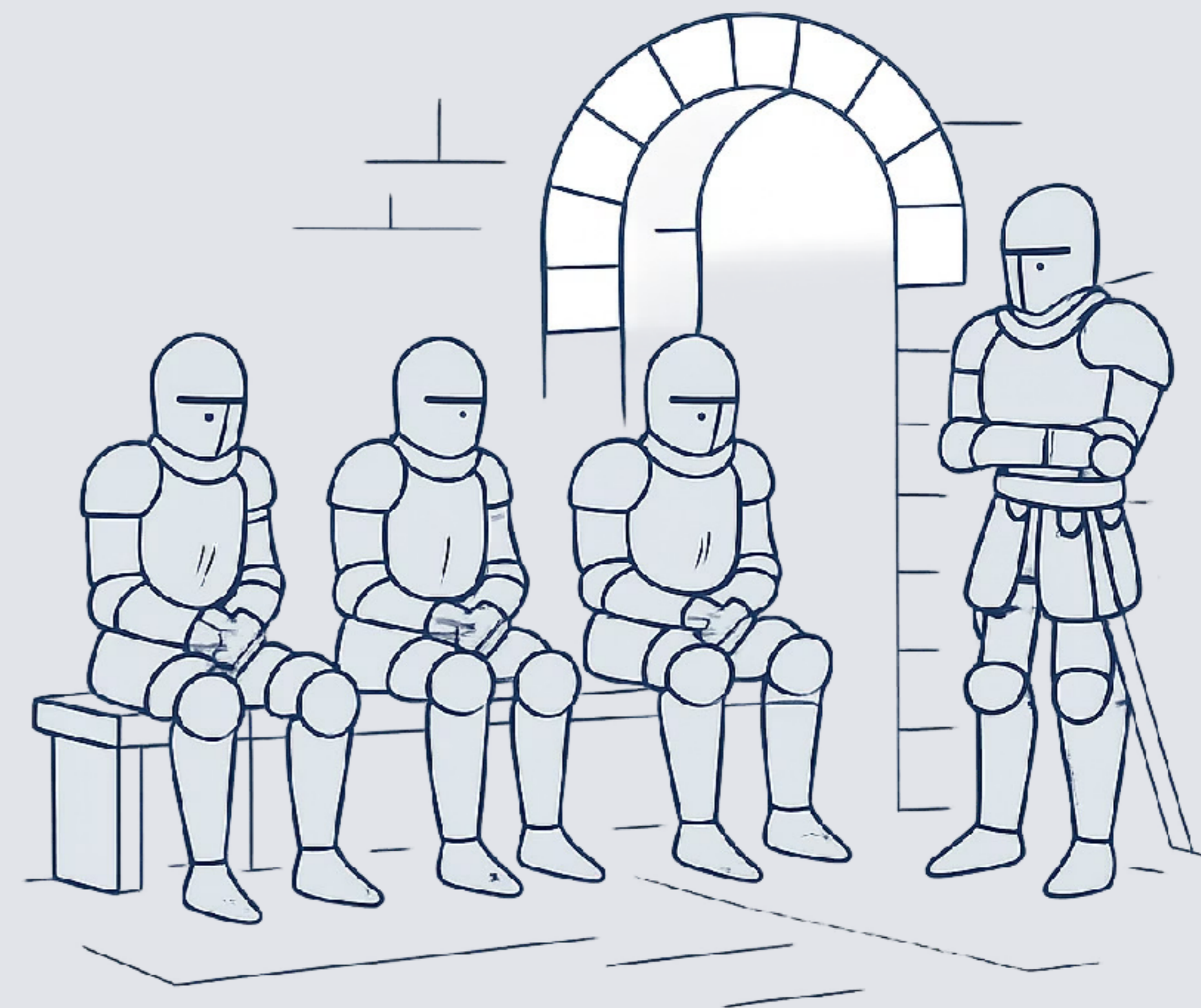
Restituire l'Ambiente

Il clone è un **cavaliere errante**. Non sopravvive perché è forte: **l'ambiente lo ha selezionato**, e lui — per restituire il favore — **lo rende sempre più brullo**. Finché **solo lui vi può stare bene**.



**Un ambiente dove i
cavalieri servono
occasionalmente,
senza fregiarsi di
titoli.**

Questo è ciò che chiediamo alla prossima ematologia.





***Non sconfiggere l'intelligenza
dormiente.
Restituirle il sonno.***

Haematology and HSC Transplantation Unit

IRCCS IRST - Meldola (FC)

Head: Gerardo Musuraca, MD, PhD

📄 **Program on Myeloproliferative Neoplasms and
Rare Haematological Disorders**

Leader: Alessandro Lucchesi, MD, PhD

