

Sindrome della vescica dolorosa: un nuovo promettente bersaglio terapeutico

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:

Zhao J, Zhou M, Yang C, Liu YW, Yang T, Sun B, Li B, Zheng J, Dai S, Yang Z, Wang X.

S100A9 as a potential novel target for experimental autoimmune cystitis and interstitial cystitis/bladder pain syndrome

Biomark Res. 2025 May 9;13(1):72. doi: 10.1186/s40364-025-00763-5. PMID: 40346703; PMCID: PMC12065242

La cistite interstiziale/sindrome del dolore vescicale (IC/BPS) è una condizione infiammatoria cronica della vescica a eziologia ancora incerta. Si manifesta clinicamente con sintomi debilitanti quali urgenza urinaria, aumento della frequenza minzionale, e dolore pelvico o sovrapubico correlato al riempimento vescicale. Colpisce prevalentemente le donne, con un'incidenza stimata tra lo 0,45% e il 6,5%, e ha un impatto devastante sulla qualità della vita, portando spesso a disturbi del sonno, ansia, depressione e persino un rischio di suicidio quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Attualmente, la gestione clinica è complessa a causa di **una fisiopatologia eterogenea** che include disfunzioni immunitarie, attivazione dei mastociti, difetti della barriera epiteliale urinaria e anomalie autoimmuni. Nei casi più gravi, l'assenza di terapie risolutive può condurre a complicazioni irreversibili come la contrattura vescicale o l'idronefrosi, rendendo talvolta necessari interventi radicali di cistectomia.

Attraverso tecniche avanzate di sequenziamento proteomico (TMT) e RNA sequencing a singola cellula (scRNA-seq) su modelli murini di cistite autoimmune sperimentale (EAC) e campioni clinici umani, un team di ricercatori dell'Università Guangdong di Zhanjiang (Cina) ha identificato **la proteina S100A9** come il mediatore pro-infiammatorio più critico.

Lo studio ha infatti rivelato che S100A9 è massicciamente espressa nella mucosa e nello strato muscolare della vescica sia nei pazienti affetti da IC/BPS che nei topi EAC. L'analisi delle curve statistiche ROC (Receiver Operating Characteristic) ha dimostrato che i livelli di S100A9 possiedono una sensibilità e una specificità del 100% nel distinguere i tessuti patologici da quelli sani, suggerendo il suo potenziale come biomarcatore diagnostico. Sebbene anche la proteina S100A8 risulti aumentata, **S100A9 agisce come uno chaperon molecolare fondamentale**: la sua delezione genetica comporta la perdita funzionale di entrambe le proteine, rendendola il bersaglio primario per l'intervento terapeutico (gli chaperon molecolari sono proteine essenziali che assistono il corretto ripiegamento, assemblaggio e trasporto di altre proteine, prevenendone l'aggregazione impropria).

Meccanismi patogenetici e comunicazione cellulare

La ricerca ha approfondito il modo in cui S100A9 orchestra il danno tissutale, evidenziando un

ruolo centrale dei macrofagi e delle vie di segnalazione immunitaria:

attivazione macrofagica: i macrofagi vescicali non solo secernono S100A9 in risposta a stimoli infiammatori (come il lipopolisaccaride - LPS), ma sono anche i principali recettori di questa proteina. S100A9 promuove la polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo pro-infiammatorio M1, riducendo al contempo la presenza del fenotipo riparativo M2;

vie di segnalazione: il legame di S100A9 con il recettore TLR4 (Toll-like receptor 4) attiva le cascate di segnalazione TLR4/NF-kB e TLR4/p38. Questo processo innesca **una tempesta di citochine infiammatorie**, fra cui IL-1 β , IL-6 e TNF- α , che alimentano un ciclo continuo di flogosi e danno tissutale;

dialogo neutrofili-macrofagi: analisi di «cell-cell communication» hanno mostrato che, in condizioni di EAC, si stabilisce una comunicazione anomala tra neutrofili e macrofagi; i neutrofili rilasciano S100A9 che agisce sui macrofagi, amplificando la risposta immunitaria disregolata.

Efficacia terapeutica dell'inibizione di S100A9

L'efficacia del blocco di S100A9 è stata testata sia tramite l'utilizzo del farmaco sperimentale **Paquinimod** (una piccola molecola orale) sia attraverso modelli di topi con knockout genetico. Entrambi gli approcci hanno portato a **una significativa riduzione dei punteggi istologici di danno vescicale**. E' stata osservata una netta diminuzione dell'infiltrazione di mastociti, cellule T e macrofagi, oltre a una riduzione dei marcatori di apoptosi cellulare (come Caspasi-3, Caspasi-8 e Bax).

Il trattamento ha permesso di recuperare l'espressione delle proteine marcatrici dell'epitelio vescicale, come UPK2 e UPK3A, suggerendo un ripristino dell'integrità della barriera uroteliale.

Miglioramento delle funzioni vescicali

L'aspetto più rilevante dal punto di vista clinico riguarda **il miglioramento dei parametri urodinamici** monitorati tramite cistometria:

i topi con EAC mostrano tipicamente un aumento della frequenza delle minzioni (MF) e una riduzione dell'intervallo tra le contrazioni vescicali (ICI), riflettendo l'iperattività e il dolore tipici della IC/BPS umana;

l'inibizione di S100A9 con Paquinimod o la sua delezione genetica riduce drasticamente la frequenza minzionale e prolunga significativamente l'intervallo ICI, normalizzando di fatto la funzione di svuotamento vescicale senza influenzare la pressione massima della vescica.

Considerazioni conclusive

In sintesi, lo studio conferma che S100A9 è **una molecola patogenetica fondamentale** che guida l'infiammazione autoimmune nella vescica. La sua attivazione delle vie TLR4/NF-kB e TLR4/p38 è responsabile del danno tissutale e della disfunzione minzionale.

I risultati indicano che il Paquinimod, già oggetto di studi clinici per altre malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico e la sclerosi sistemica, possiede un elevato potenziale terapeutico per il trattamento della IC/BPS. Sebbene siano necessari studi clinici su più ampia

scala per confermare questi dati nell'uomo, S100A9 emerge come **un promettente bersaglio** per nuove strategie di intervento farmacologico.