

La siero amiloide A: biologia ed applicazioni cliniche

F. Pallotti, A. Barassi, G. Melzi d'Eril

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche,
Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

Introduzione

La sieroamiloide A (SAA) comprende una famiglia eterogenea di apolipoproteine (12-14 kDa) prodotte principalmente a livello epatico in risposta al rilascio di citochine da parte dei monociti attivati (1). Tale famiglia di proteine ha mantenuto, durante l'evoluzione, un alto grado di conservazione tra i mammiferi (2) e questo rispecchia l'omologia presente tra i geni codificanti tali molecole nelle diverse specie (3) ed inoltre indica il rilevante ruolo biologico svolto da questa molecola. Essa è un'importante proteina di fase acuta e i suoi livelli ematici subiscono incrementi anche di 1000 volte in risposta a stimoli lesivi quali traumi di vario genere, infiammazioni, infezioni o neoplasie (4); inoltre, è il precursore della amiloide A, principale componente fibrillare dei depositi di amiloide nei pazienti affetti da amiloidosi (5).

Geni e struttura della SAA

Nel genoma umano sono stati individuati quattro geni, posti sul cromosoma 11 (11p15.1) (6), respon-

sabili della sintesi di tali proteine: i due geni omologhi *SAA1* e *SAA2*, lo pseudogene *SAA3* ed il gene *SAA4*. Più specificatamente i geni *SAA1* e *SAA2* sembrano essere regolati in maniera coordinata ed arrangiati testa-testa in un cluster genetico che contiene anche i geni *SAA3* e *SAA4* (6).

I geni *SAA1* e *SAA2* codificano le proteine SAA1 e SAA2 costituenti la SAA di "fase acuta" (A-SAA) (7) di cui la SAA1 rappresenta circa il 70% (8). Secondo la nuova nomenclatura indicata nelle linee guida stabilite dall'Amyloid Nomenclature Committee (9), il gene *SAA1* è presente con cinque varianti alleliche di cui tre (SAA1.1, SAA1.2, SAA1.3) codificano proteine distinte e due (SAA1.4 e SAA1.5) sono polimorfismi di SAA1.1. Il gene *SAA2* ha invece due varianti alleliche (SAA2.1, SAA2.2) (Fig. 1).

SAA1 presenta differenze razziali nella frequenza degli alleli: nella popolazione giapponese sono prevalenti, a concentrazione simile, gli alleli SAA1.1, SAA1.2 e SAA1.3 mentre nella popolazione caucasica l'allele SAA1.1 è dominante (80-90%) e SAA1.3 è raro (10,11). Queste differenze tra le diverse razze non si riscontrano invece per *SAA2*

Figura 1. Nuova nomenclatura delle proteine SAA umane secondo le linee guida dell'Amyloid Nomenclature Committee (1998). I nomi tra parentesi rappresentano la nomenclatura approvata dalla WHO nel 1993. Modificata da (10).

PROTEINE SAA UMANE


SAA1.1 (SAA1α)	RSFFSFLGEA-FDGARDMMRA-YSDMREANYI-GSDKYFHARG-NYDAAKRPGG-GVWAAEAISD-ARENIQRFFG-HGAEDSLADQ-AAANEWGRSGK-DPNHFRPAGL-PEKY				
SAA1.2 (SAA1β)		A	V		D
SAA1.3 (SAA1γ)		A			
SAA1.4 (SAA1δ)		A	V	N	
SAA1.5 (SAA1β)		A	V		
SAA2.1 (SAA2α)		A	V	N	LT K R
SAA2.2 (SAA2β)		A	V	N	LT D K R
SAA4	SRVYLQGLIS-IVLEDSKSNK-KAEEMGRSGK-DPDRFRPDGL-PKKY				
					

Tabella I. Domini multifunzionali della A-SAA. Modificato da (4). RGD, acido arginin-glicin-aspartico.

STUDI	SITI DI LEGAME	RESIDUI DELLA SAA	FUNZIONI PROPOSTE
Kisilevsky et al. Turnell et al. Patel et al.	lipoproteine ad alta densità	1 - 11	metabolismo e trasporto del colesterolo, formazione di fibrille di amiloide
Turnell et al.	calcio	48 - 51	formazione di fibrille di amiloide
Ancsin et al.	eparina/eparan solfato	78 - 104	formazione difibrille di amiloide
Ancsin et al.	laminina	24 - 76	formazione di fibrille di amiloide
Preciado et al.	RGD-like	29 - 42	adesione cellulare

(12): l'allele dominante (80-90%) in tutte le razze è l'allele SAA2.1.

Le proteine SAA1 ed SAA2 presentano due differenti isoforme: una di 103 e l'altra di 104 amminoacidi e questo è dovuto alla perdita dell'arginina aminotermine a causa di modificazioni post-traslazionali. Nel 1986 Turnell (13), studiando la SAA1, ne ha evidenziato la struttura globulare formata da una α -elica e da un foglietto β contenente siti deputati ai legami col calcio e coi lipidi. Seguenti studi sulla struttura di tale proteina hanno rilevato che la regione critica per il legame con l'HDL e la formazione delle fibrille di amiloide è rappresentata dai residui 1-11 all'estremità N-terminale della molecola. Recentemente, sono stati identificati altri siti di legame; essi includono i siti per la laminina, localizzati nel frammento corrispondente ai residui 24-76 (14) e per l'eparina/eparan solfato in corrispondenza dei residui 78-104 C-terminali (15) (Tab. I).

Il gene *SAA4* codifica per la SAA4 che è un'apolipoproteina costitutiva delle HDL (C-SAA) (16) e in minima parte presente nelle altre lipoproteine (4). La sua concentrazione può essere influenzata dallo stato nutrizionale ed in particolare risente in modo positivo dei livelli ematici dei trigliceridi. Essa si comporta minimamente come una proteina di fase acuta (16) e aumenta solo modestamente negli stati infiammatori. La C-SAA è composta da 112 amminoacidi e differisce dalla A-SAA per la presenza di un octapeptide inserito tra gli amminoacidi 69 e 70 (17). L'omologia tra le sequenze amminoacidiche della A-SAA e della C-SAA è del 60% (7) ed in condizioni fisiologiche le concentrazioni di tali proteine risultano essere rispettivamente di 2-5 mg/L e di 15-20 mg/L (18).

Il gene *SAA3* è uno pseudogene poiché l'inserzione di una singola base nell'esone 3 genera un segnale di stop a valle sul codone 43 (20) e questo fa sì che a tale gene corrisponda la produzione di una proteina tronca (21). Larson (22) ha dimostrato che in molte specie animali la SAA3 risulta essere la isoforma predominante

espressa a livello extraepatico. In particolare, con questo studio sono stati scoperti alti livelli di SAA3 nel colostro (SAA mammaria, M-SAA3) e bassi livelli nel latte di molti mammiferi, è stata pure dimostrato che la prolattina è in grado di stimolare la sintesi della M-SAA (22).

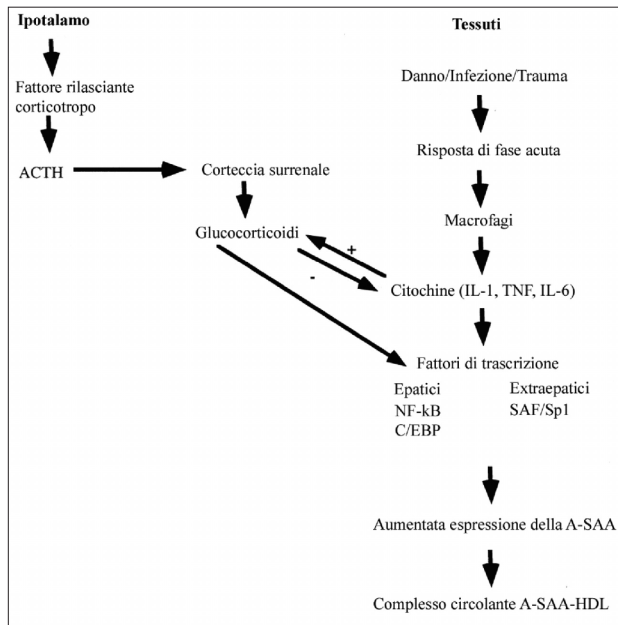
Sintesi e metabolismo

Durante la risposta infiammatoria la sintesi della A-SAA è stimolata dalla liberazione di citochine quali l'IL-1 e il TNF α , mentre l'IL-6 ha solamente un effetto indiretto che si manifesta quando agisce in sinergia con le altre citochine (7). La trascrizione e la traslazione dei geni è finemente modulata da una complessa rete di fattori stimolanti ed inibenti (7). La maggior parte della A-SAA plasmatica viene sintetizzata a livello epatico (1), ma sono anche presenti numerosi siti di sintesi extraepatica rappresentati dai macrofagi, dalle cellule endoteliali, dalle fibrocellule muscolari lisce, dagli adipociti, dai siti sede di lesione aterosclerotica (7,19) e dalle cellule tumorali (4). E' stata inoltre scoperta la presenza di mRNA per A-SAA nel tessuto cerebrale di pazienti con malattia di Alzheimer (23) e nel tessuto sinoviale di pazienti affetti da artrite reumatoide (24). In particolare, il diagramma di flusso (Fig. 2) rappresenta l'induzione della risposta di fase acuta nei tessuti in seguito a stimoli di natura infiammatoria. Tale cascata di eventi porta al reclutamento di macrofagi, alla produzione di citochine e ad un aumento della sintesi di A-SAA. Le citochine, inoltre, stimolano la produzione di glicocorticoidi da parte della corteccia surrenale ed essi agiscono stimolando la sintesi di A-SAA ed inibendo la risposta sistemica di fase acuta (25).

La degradazione della A-SAA avviene a livello epatico (26) ad opera di diversi enzimi quali le serin-proteasi sieriche, l'elastasi, la collagenasi, le cathepsine B-D-G e l'aspartato proteasi. Tra questi un importante ruolo è svolto dalla famiglia delle serin-proteasi che sono legate alla faccia esterna della membrana plasmatica dei monociti (27).

Figura 2. Induzione della A-SAA durante la risposta di fase acuta. Modificata da (25).

NF-kB, fattore nucleare kB; C/EBP, proteina legante citosina-citosina-adenina-adenina-timina; SAF, fattore legante la sequenza attivante la SAA; ACTH, ormone adrenocorticotropo.



Funzioni

Ruolo della A-SAA durante l'infiammazione

Sebbene rimanga oscuro il ruolo primario svolto dalla A-SAA, diversi studi (4,28-30) hanno dimostrato che è una proteina multifunzionale implicata sia nella modulazione della risposta infiammatoria, con funzioni stimolanti ed inibenti, sia nel metabolismo e trasporto del colesterolo. All'inizio degli anni ottanta è stato scoperto, mediante studi *in vitro*, che la A-SAA risulta coinvolta nella soppressione della risposta immunitaria, essendo in grado di influenzare l'interazione macrofagi-cellule T (31), di modificare la funzione dei linfociti T-helper (32) e di inibire i linfociti (33). Inoltre la A-SAA inibisce l'azione delle citochine IL-1 e TNF α che sono responsabili, attraverso l'attivazione della sintesi della prostaglandina E2 a livello ipotalamico, dell'insorgenza della febbre (34). La A-SAA inibisce, inoltre, l'aggregazione piastrinica (35) e induce, anche se in modo modesto, la sintesi della prostaglandina I2 che ha funzione antiaggregante (36). Gli effetti inibitori della A-SAA si esplicano, nella maggior parte dei casi, durante la fase iniziale dell'aggregazione piastrinica; la A-SAA manifesta una relazione inversa rispetto alla concentrazione della trombina, suggerendo un antagonismo di tipo competitivo (37). Dal momento che sia le piastrine che i mediatori da queste rilasciati in seguito ad attivazione, sono coinvolti nei processi trombotici ed infiammatori, queste scoperte suggeriscono che la A-SAA possa agire sopprimendo tali eventi durante la risposta di fase acuta. È stato anche riportato che la A-SAA, legandosi ai neutrofili ed inibendo la risposta ossidativa

nell'infiammazione, può prevenire il danno che da questa deriva (38).

Durante la risposta di fase acuta la A-SAA è in grado di indurre l'adesione, la migrazione e l'infiltrazione di monociti, neutrofili, linfociti e mast-cellule (39); in particolare, partecipando alla migrazione dei monociti e dei polimorfonucleati, la A-SAA porta queste cellule a liberare enzimi che la convertono nei frammenti AA.

Sebbene nell'ultimo decennio siano stati finemente studiati i meccanismi posti alla base della risposta di fase acuta, rimangono ancora irrisolte questioni riguardanti l'identificazione dei fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione dell'espressione della A-SAA e delle sue modificazioni post-trascrizionali (40).

Ruolo della A-SAA nel metabolismo delle lipoproteine e durante l'aterogenesi

Immediatamente dopo la sua sintesi, la A-SAA viene rilasciata dalle cellule e si lega alla isoforma 3 delle HDL divenendone la apolipoproteina predominante a scapito della apolipoproteina A1 (apo-A1) che è una proteina fondamentale nel trasporto inverso del colesterolo e nella prevenzione della aterogenesi.

Il danno tissutale e la conseguente infiammazione acuta scatena un meccanismo di rimozione del colesterolo attuato dai macrofagi; questa mobilitazione ha la funzione di eliminare o riutilizzare il colesterolo. L'equilibrio intracellulare tra colesterolo non esterificato ed esterificato viene regolato da due enzimi, la acil-CoA colesterolo acil-trasferasi (ACAT) e la colesterolo-estero-idrolasi (CEH) (41). La ACAT agisce aumentando il colesterolo esterificato, mentre la CEH lavora in modo opposto. Erly (41) ha dimostrato che la A-SAA è in grado di influenzare l'azione della ACAT e della CEH, osservando uno spostamento dell'equilibrio verso il colesterolo non esterificato. Questo studio ipotizza che la A-SAA (in particolare le isoforme SAA1.1 e SAA 2.1) possa agire quale mezzo per rimuovere grandi quantità di colesterolo dai tessuti danneggiati durante l'infiammazione (42). Tale ipotesi è supportata dal fatto che il complesso A-SAA-HDL presenta una ridotta capacità di accettare il colesterolo dalle LDL/VLDL (43), facendo in modo che le HDL arrivino ai macrofagi con poco colesterolo. Inoltre, tale complesso presenta una più alta affinità per i macrofagi rispetto alle HDL (44) e questo può essere dovuto, così come è stato dimostrato negli animali, alla presenza di un più alto numero di siti di legame sui macrofagi durante la risposta di fase acuta (44).

Durante l'infiammazione, l'associazione A-SAA-HDL può alterare il metabolismo delle HDL, il trasporto del colesterolo e promuovere il fenotipo pro-aterogenico (44). La A-SAA lega il colesterolo, ne promuove la captazione da parte delle cellule e il legame con l'HDL: tutto ciò porta queste ultime ad avere una maggiore affinità per i macrofagi e una minore affinità per gli epatociti (44).

La formazione del complesso A-SAA-HDL e la conseguente mancanza della apoA1, che è il cofattore della lecitina-colesterolo acil trasferasi necessaria per l'esterificazione del colesterolo, è responsabile della positiva correlazione osservata tra la concentrazione di A-SAA plasmatica e quella di colesterolo non esterificato. La A-SAA accresce l'attività della fosfolipasi secretoria non-pancreatica A₂ (sPLA₂) che idrolizza i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi (45) sulle particelle HDL₃; in questa situazione la concentrazione plasmatica di fosfolipidi risulta diminuita di circa il 10% rispetto ad una situazione fisiologica (46).

Un altro prodotto ottenuto dall'azione della sPLA₂ è l'acido arachidonico che è il precursore degli eicosanoidi pro-infiammatori. La SAA1 incrementa la biosintesi degli eicosanoidi, del tromboxano A₂ e delle prostaglandine E₂ e F_{2a}; tali molecole sono coinvolte nel processo aterogenetico poichè causano danno alle membrane cellulari. Tutti questi fenomeni, che si verificano durante la risposta di fase acuta, sono responsabili della riduzione delle HDL e della riduzione dell'esterificazione del colesterolo in corso di infezione, spiegando così l'alta incidenza di patologie cardiovascolari nei pazienti con processi infiammatori sistemici (47).

A-SAA ed amiloidosi

La A-SAA è il precursore sierico della proteina A amiloide che è il principale componente dei depositi di amiloide nell'eterogeneo gruppo delle amiloidosi da amiloide A. Il tipo di proteina A amiloide predominante nei tessuti amiloidotici corrisponde per i 2/3 alla A-SAA N-terminale, cioè ai primi 76 residui amminoacidici della A-SAA. Nel catabolismo della A-SAA sono coinvolti eventi di scissione proteolitica multipla dal momento che essa viene inizialmente degradata in un prodotto intermedio con le stesse proprietà antigeniche della proteina A amiloide e poi ulteriormente catabolizzata. L'amiloidosi da amiloide A è quindi il risultato dell'incompleta digestione e conseguente accumulo di peptidi amiloidogenetici della A-SAA.

Durante l'infiammazione acuta e cronica il catabolismo epatico dell'A-SAA risulta ridotto, rispettivamente, del 14% e del 30% (48) e questo dimostra che l'incremento di tale proteina non è dovuto solo ad un'augmentata sintesi epatica, ma anche ad una ridotta degradazione.

Sebbene sia complesso stabilire la relazione esistente tra la produzione delle proteine precursori delle fibrille di amiloide, il turnover dell'amiloide e la funzione degli organi colpiti da amiloidosi, Gillmore (49) ha stabilito l'importanza di mantenere, mediante strategie terapeutiche, i valori della SAA al di sotto dei 10 mg/L in modo da ridurre la presenza dei precursori delle fibrille di amiloide non solo nell'amiloidosi ma anche nelle altre patologie associate ad una super-produzione di A-SAA.

Significato clinico

Malattie infiammatorie acute

Come già anticipato, la siero amiloide A (SAA) è la principale proteina della fase acuta rilasciata in circolo in risposta a qualunque reazione infiammatoria o in seguito a danno tissutale, infezione, o trauma di ogni genere. Nell'arco delle prime 24-36 ore, i livelli ematici di SAA possono aumentare anche di 1000 volte rispetto ai valori fisiologici (50).

Le concentrazioni di SAA sono di solito concordanti con quelle della proteina C reattiva (PCR) anche se diversi studi indicano la prima come un marker più sensibile di stato infiammatorio (51).

Dopo un trauma chirurgico, in seguito ad operazione soprattutto addominale, i livelli di SAA aumentano progressivamente, raggiungendo un picco il secondo giorno dopo l'intervento chirurgico e normalizzandosi dopo 6 giorni, se non subentrano complicanze infettive o infiammatorie: in questo caso, la SAA si comporta come un efficace marcatore della fase acuta.

Questo comportamento postoperatorio della SAA, si differenzia da quello di un altro reagente della fase acuta, la PCR, che non sempre aumenta nel decorso postoperatorio.

Subito dopo uno stimolo infiammatorio, i primi marcatori di infezione ad aumentare sono le citochine, di solito entro 2 ore; i successivi indicatori ad elevarsi sono SAA e PCR, nell'arco di 3-6 ore, raggiungendo i rispettivi picchi ematici in 2-3 giorni e ritornando a livelli basali dopo circa una settimana. SAA e PCR sono denominati reagenti della fase acuta di prima classe, perché sono gli indici plasmatici più sensibili di infiammazione acuta (52).

La SAA è stata valutata come ottimo parametro biochimico precoce nelle infezioni neonatali (18,53), presentando lo stesso andamento sia in infezioni virali che in quelle batteriche, a differenza della PCR.

Malattia coronarica

I livelli ematici di SAA sono aumentati nei pazienti con malattia coronarica e sembrano avere utilità prognostica nelle sindromi coronariche acute (54-58).

Le concentrazioni plasmatiche di PCR, SAA e di altri marcatori di infiammazione sistemica, possono essere correlati con un rischio futuro di malattia coronarica nella popolazione generale.

Recenti studi (59,60) hanno comunque dimostrato come l'infiammazione gioca un ruolo non trascurabile nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. Diversi studi hanno correlato i livelli di SAA e l'incidenza della malattia coronarica (57,58,61). Ridker e collaboratori (58) hanno indicato la SAA come marcatore di rischio per eventi cardiovascolari più efficace rispetto ai livelli di colesterolo-LDL o colesterolo totale, indicando un fattore di rischio cardiovascolare relativo ai livelli di SAA di 3, confrontando il quartile superiore all'inferiore in una popolazione normale di sesso femminile di mezza età.

Uno studio aggiornato di meta analisi (62) indica, in una popolazione maschile sempre di mezza età, un livello di rischio di malattia coronarica relativo ai valori di SAA di 1.65, riferito ai terzi superiori ed inferiori. Tutti i valori ottenuti da questi studi sono stati normalizzati per età, sesso, fumo e per altri fattori standard di rischio vascolare, non escluso lo stato socioeconomico. Quest'ultimo studio mette anche in relazione i valori di altri tre marker di infiammazione, come PCR, conta leucocitaria e albumina, evidenziando come i valori di base di tali marker siano associati tra loro e con un rischio futuro di malattia coronarica; i valori di questi fattori non sono comunque associati a marcatori di processi infiammatori cronici correlati con rischio di malattia coronarica, come infezioni da *Chlamydia pneumoniae* o infezioni gastriche croniche da *Helicobacter pylori* (63), ma processi infiammatori di basso grado possono essere rilevanti durante malattia coronarica. Tuttavia non tutti gli studi sono concordi nell'attribuire un valore prognostico della SAA in caso di sindromi coronariche acute. Infatti alcuni (64) sottolineano come i livelli di SAA, PCR e IL-6 siano aumentati in pazienti con malattia coronarica, ma non siano correlati con la severità della malattia.

Infatti nessuno dei parametri studiati è risultato significativamente correlato con il grado di ostruzione coronarica documentato angiograficamente. Questi marcatori di infiammazione rifletterebbero quindi il processo aterosclerotico diffuso, piuttosto che il grado di ostruzione localizzato a livello coronarico.

In un altro studio condotto su 16307 uomini di mezza età, comprendente un sottogruppo di 446 uomini con pregressa malattia coronarica (65), è stata presa in considerazione la SAA come marker di malattia coronarica; dai risultati ottenuti si dimostra che la SAA ha un potere discriminante debole, rispetto alla PCR, nel differenziare i casi di malattia coronarica dai controlli; la PCR sierica sarebbe quindi preferibile come reagente della fase acuta di prima classe per la diagnosi di questa patologia.

Malattie infiammatorie croniche e amiloidosi secondaria

La SAA è prodotta in eccesso, sotto stimolazione continua, in pazienti con malattie infiammatorie croniche, autoimmuni, infettive, neoplastiche o ereditarie. In queste condizioni essa si deposita sotto forma di fibrille soprattutto in organi quali il rene e il sistema nervoso autonomo; anche il cuore può essere interessato nelle fasi più avanzate della malattia (66). Questa condizione è denominata "amiloidosi secondaria" o "reattiva" e si manifesta particolarmente in pazienti affetti da condizioni reumatiche croniche quali artrite reumatoide (48-56% di tutte le amiloidosi secondarie), artrite giovanile cronica, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante, sindrome di Behçet, malattia connettivale mista, artrite reattiva, arterite a cellule giganti, febbre mediterranea familiare, e malattia di Crohn (67). Tutte

queste condizioni sono correlate ad alti livelli sierici di SAA; non si è comunque notata una differenza quantitativa di livelli di SAA nel siero di pazienti con artrite reumatoide acuta e in pazienti con artrite reumatoide associata ad amiloidosi secondaria (68).

Il ruolo della SAA nella patogenesi dell'amiloidosi è ben nota da 25 anni (69), da quando cioè è stata isolata e caratterizzata; come già detto, la SAA viene catabolizzata e ridotta a un residuo di circa 76 amminoacidi comprendenti l'estremità N-terminale originaria della proteina; questo prodotto viene denominato proteina amiloide A (AA) che si deposita in organi vitali sotto forma di fibrille. Non è ancora bene conosciuto il meccanismo per cui queste fibrille tendono ad aggregarsi; recenti studi comunque hanno dimostrato come la presenza di un "fattore aggregante l'amiloide" (AEF) sia responsabile dell'autoassemblaggio di questa proteina in fibrille insolubili: AEF estratto da milza di topi con amiloidosi indotta da nitrato d'argento è identico come struttura alla stessa AA ed è risultato capace di provocare amiloidosi sistemica in topi dopo essere stato iniettato; ci sono quindi i presupposti per considerare l'amiloidosi secondaria, e probabilmente anche altre forme di amiloidosi, come malattia trasmissibile, simile alle patologie associate a prioni (70).

Cunnane e collaboratori (71) hanno quantificato i livelli di SAA circolante in 140 pazienti affetti da almeno 2 anni da varie malattie infiammatorie articolari e hanno dimostrato una significativa correlazione di SAA con altri componenti della risposta della fase acuta, quali la PCR e la VES. L'ampiezza della risposta della SAA è risultata la più significativa e i livelli più alti di SAA sono stati evidenziati nell'artrite reumatoide; i livelli di SAA sono risultati fortemente correlati agli indici clinici di attività della malattia e le variazioni dei livelli sierici riflettevano il suo decorso clinico.

La SAA è prodotta dal tessuto sinoviale infiammato nell'artrite reumatoide (72), stimolando così la produzione di metalloproteasi, in particolare MMP-2 e MMP-3 (73), ad opera dei fibroblasti sinoviali, con conseguente degenerazione articolare progressiva (74).

Trapianto omologo d'organo

La SAA e altre proteine della fase acuta sono utilizzate come marker biochimici nella diagnosi del rigetto dopo trapianto d'organo omologo.

È stato osservato un aumento dei livelli sierici delle proteine della fase acuta 2 giorni prima che i segni clinici di rigetto appaiano: questa tendenza è stata descritta per i livelli circolanti di PCR, SAA e per la maggior parte delle proteine della fase acuta in pazienti con rigetto di trapianto di rene (75), cuore (76) e fegato (77). Conseguentemente, PCR e SAA sono state utilizzate per il monitoraggio del rigetto di trapianto di questi organi. L'utilità diagnostica di PCR e SAA è limitata dalla scarsa specificità dovuta ad aumenti anche in caso di infezione.

I livelli di SAA e PCR sono comunque molto dis-

crepanti tra loro nel trapianto di rene. Al momento del rigetto del trapianto, il livello di SAA é marcatamente elevato insieme ai livelli di creatinina (78). L'innalzamento dei livelli di SAA sierica si hanno, dopo trapianto di rene, in 2 momenti: un primo picco iniziale é causato dal trauma chirurgico, mentre un secondo, più marcato del primo, inizia a rendersi evidente 2 giorni prima del rigetto, mantenendo in seguito livelli sempre più alti rispetto a quanto osservato in caso di infezione (52). É quindi consigliabile monitorare quotidianamente il paziente sottoposto a trapianto di rene, almeno nei primi mesi. Questi dati sono supportati anche da uno studio successivo (79) che indica come il monitoraggio dei livelli di SAA i pazienti sottoposti a trapianto di rene e in terapia immunosoppressiva con ciclosporina, azatioprina e prednisolone sia un marker sensibile di rigetto acuto di trapianto di rene. Diversamente, i livelli di PCR rimangono normali nella risposta della fase acuta durante la terapia immunosoppressiva, permettendo così di distinguere l'infezione dal rigetto.

Pancreatite acuta

L'accuratezza diagnostica (84%) della SAA nell'utilizzo come marker di rigetto nei trapianti di pancreas (80) ha portato a valutare questo test nei casi di pancreatite acuta.

Tre studi in particolare (81-83) hanno preso in considerazione l'opportunità di individuare un marcatore prognostico affidabile e facilmente misurabile in casi di pancreatite acuta, diverso dalla PCR.

In una valutazione parallela di PCR e SAA, si è osservato un aumento concomitante di entrambi i marcatori a 4 giorni dall'esordio clinico della malattia, ma i livelli di SAA aumentano più rapidamente rispetto a quelli di PCR (81) e comunque la valutazione dopo 4 giorni è di scarsa utilità clinica.

I livelli di SAA hanno comunque sensibilità e precocità superiore a PCR e procalcitonina come indici predittivi di severità nella pancreatite acuta (82), anche se procalcitonina e PCR sono superiori alla SAA in termini di specificità.

Uno studio più recente (83) conferma come le concentrazioni plasmatiche di SAA costituiscano un marcatore precoce di severità in caso di pancreatite acuta e come sia più affidabile rispetto a PCR per il riconoscimento precoce dell'evoluzione della malattia verso la fase necrotico-emorragica.

Presi in considerazione tutti questi studi (81-83), si evince come i livelli di SAA circolante siano, al pari dei livelli di PCR, predittivi nella prognosi di pancreatite acuta, sebbene i livelli di SAA aumentino più prontamente rispetto a quelli di PCR.

Bibliografia

1. Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine like properties. *Scan J Immunol* 1998; 48:408-10.

2. Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W, Malle E. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:763-72.
3. Ulhar CM, Burgess CJ, Sharp PM, Whitehead AS. Evolution of the serum amyloid A (SAA) protein superfamily. *Genomics* 1994; 19:228-35.
4. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute phase protein, in normal and disease state. *Hematology* 2000; 7:64-9.
5. Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein as a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53:1054-61.
6. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15:81-8.
7. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334:489-503.
8. Dwulet FE, Benson MD. Amino acid structures of multiple forms of amyloid related serum protein SAA from a single individual. *Biochemistry* 1988; 27:1677-82.
9. Sipe J. Revised nomenclature for serum amyloid A (SAA). Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Part 2. Amyloid: *Int J Exp Clin Invest* 1999; 6:67-70.
10. Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid ASAA1g: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic amyloidosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1083-7.
11. Yamada T, Itoh Y, Otoh K. Analysis of serum amyloid A1 alleles by PCR-RFLP. *Rinsho Byon* 1998; 47:53-5.
12. Yamada T, Okuda Y, Itoh Y. The frequency of serum amyloid A2 alleles in the Japanese population. *Amyloid Int J Clin Exp Invest* 1998; 5:208-11.
13. Turnell W, Sarra R, Glover ID, Baum JO, Caspi D, Baltz ML, et al. Secondary structure prediction of human SAA1: presumptive identification of calcium and lipid binding sites. *Mol Biol Med* 1986; 3:387-407.
14. Ancsin JB, Kisilevsky R. Laminin interactions with the apoproteins of acute-phase HDL: preliminary mapping of the laminin binding site on serum amyloid A. *Amyloid: Int J Clin Invest* 1999; 6:37-47.
15. Ancsin JB, Kisilevsky R. The heparin/heparan sulfate-binding site on aposerum amyloid A: implications for the therapeutic intervention of amyloidosis. *J Biol Chem* 1999; 274:7172-81.
16. de Beer MC, Yuan T, Kindy MS, Asztalos BF, Roheim PS, de Beer FC. Characterization of constitutive human serum amyloid A protein (SAA4) as an apolipoprotein. *J Lipid Res* 1995; 36:526-34.
17. Yamada T, Miyake N, Itoh K, Igari J. Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:7-10.
18. Pizzini C, Mussap M, Plebani M, Fanos V. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. *Scan J Infect Dis* 2000; 32:229-35.
19. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102:131-46.
20. Sellar GC, Jordan SA, Bickmore WA, van Fantesingen

- V, Whitehead AS. The human serum amyloid A protein (SAA) superfamily gene cluster: mapping to chromosome 11p15.1 by physical and genetic linkage analysis. *Geomics* 1994; 19:221-7.
21. McDonald TL, Larson MA, Mack DR, Weber A. Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A3 (M-SAA3) into colostrum. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 83:205-13.
 22. Larson MA, Wei HS, Weber A, Weber AT, McDonald TL. Induction of human mammary-associated serum amyloid A3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. *J Biochem and Biophys Res Commun* 2003; 301:1030-7.
 23. Liang JS, Sloane JA, Well JM, Abraham CR, Fine RE, Sipe JD. Evidence for local production of acute phase response apolipoprotein serum amyloid A in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 1997; 225:73-5.
 24. Kumon Y, Suehiro JA, Hashimoto K, Nakatani K, Sipe JD. Local expression of acute phase serum amyloid A mRNA in rheumatoid arthritis synovial tissue and cells. *J Rheumatol* 1999; 26:785-90.
 25. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265:501-23.
 26. Gollaher CJ, Bausserman LL. Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 194:245-50.
 27. Skogen B, Natvig JB. Degradation of amyloid proteins by different serine proteases. *Scan J Immunol* 1981; 14:389-96.
 28. Steinmetz A, Hocke G, Saile R, Puchois P, Fruchart JC. Influence of serum amyloid A on cholesterol esterification in human plasma. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 1006:173-8.
 29. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Invest*. 1992; 66:778-85.
 30. Liang JS, Schreiber BM, Salmona M, Phillip G, Gonnerman WA, de Beer FC, et al. Amino terminal region of acute phase, but not constitutive, serum amyloid A (apoSAA) specifically binds and transports cholesterol into aortic smooth muscle and HepG2 cells. *J Lipid Res* 1996; 37:2109-16.
 31. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA suppression of immune response in vitro: evidence for an effect on T cell-macrophage interaction. *J Immunol* 1982; 128:2390-2.
 32. Benson MD, Aldo-Benson M. SAA suppression of in vitro antibody response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:121-5.
 33. Peristeris P, Gaspar A, Gaspar A, Gros P, Laurent P, Bernon H, et al. Effects of serum amyloid A protein on lymphocytes, HeLa and MRC5 cells in culture. *Biochem Cell Biol* 1989; 67:365-70.
 34. Dimarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect* 1988; 10:168-89.
 35. Syversen PV, Saeter U, Cunha-Ribeiro L, Orvim UJ, Sletten KJ, Husby G. The effect of serum amyloid protein A fragment-SAA25-76 on blood platelet aggregation. *Thromb Res* 1994; 76:299-305.
 36. Shainkin-Kestenbaum R, Zimlichman S, Lis M, Preciado-Patt L, Fridkin M, Berenheim J, Modulation of prostaglandin I2 production from bovine aortic endothelial cells by serum amyloid A and its N-terminal tetradecapeptide. *Biomed Peptide protein Nucleic Acids* 1997; 2:101-6.
 37. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990; 116:180-6.
 38. Gatt ME, Urieli-Shoval S, Preciado-Patt L, Fridkin M, CalcoS, Azar Y, et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; 132:414-20.
 39. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, et al. A novel biologic function of serum amyloid A: induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; 155:1184-90.
 40. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334:489-503.
 41. Ely S, Bonatest R, Ancsin JB, Kindy M, Kisilevsky R. The in-vitro influence of serum amyloid A isoforms on enzymes that regulate the balance between esterified and un-esterified cholesterol. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2001; 8:169-81.
 42. Kisilevsky R, Lindhorst E, Ancsin JB, Young D, Bagshaw W. Acute phase serum amyloid A (SAA) and cholesterol transport during acute inflammation: a hypothesis. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1996; 3:252-60.
 43. Edbrooke MR, Foldi J, Cheshire JK, Lii F, Fulkes DJ, Woo P. Constitutive and NF-kappa B-like proteins in the regulation of the serum amyloid A gene by interleukin 1. *Cytokine* 1991; 3:380-8.
 44. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity: a clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Invest* 1992; 66:778-85.
 45. Pruzanski W, de Beer FC, de Beer MC, Stefansky E, Vadas P. Serum amyloid A protein enhances the activity of secretory non-pancreatic phospholipase A2. *Biochem J* 1995; 309:461-4.
 46. Hoffman JS, Benditt EP. Changes in high density lipoprotein content following endotoxin administration in the mouse. Formation of serum amyloid protein-rich subfractions. *J Biol Chem*. 1982; 257:10510-7.
 47. Fyfe AI, Rothenberg LS, DeBeer FC, Cantor RM, Rotter JI, Lusic AJ. Association between serum amyloid A proteins and coronary artery disease: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; 96:2914-9.
 48. Gollaher CJ, Bausserman LL. Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 194:245-50.
 49. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358:24-9.
 50. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-54.
 51. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35.

52. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:381-8.
53. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A protein in the early detection of late-onset bacterial sepsis in preterm infants. *J Perinat Med* 2002; 30:329-32.
54. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:230-5.
55. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes. A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:358-62.
56. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:493-8.
57. Haverkate F, Thompson SC, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 319:162-6.
58. Ridker PM, Hennekens CS, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:826-43.
59. Ridker PM. C-Reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998; 19:1-3.
60. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312:1061-5
61. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
62. Danesh J, Wincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204.
63. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-6.
64. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999; 45:1967-73.
65. Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D, Mak R, Capel P, Van Renterghem L, et al. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160:471-6.
66. Arbustini E, Gavazzi A, Merlini G. Proteine che "fibrillano": l'amiloidosi. Nuove speranze per una malattia che il cardiologo deve conoscere. *Ital Heart J* 2002; 3(Suppl):590-7.
67. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:67-73.
68. Schemberg MA, Benson MD. SAA amyloid protein in amyloid-prone chronic inflammatory disorder: lack of association with amyloid disease. *J Rheumatol* 1980; 7:724-6.
69. Linke RP, Sipe JD, Pollock PS, Ignaczak TF, Glenner GG. Isolation of a low molecular weight serum component antigenically related to an amyloid fibril protein of unknown origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:1473-6.
70. Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A, Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:6979-84.
71. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:58-63.
72. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res* 2000; 2:142-4.
73. Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Investigation* 1998; 78:535-9.
74. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early RA. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994; 21:425-9.
75. Maury CPJ, Teppo AM. Comparative study of serum amyloid-related protein SAA, C-reactive protein and b₂-microglobulin as markers of renal allograft rejection. *Clin Nephrol* 1984; 22:284-92.
76. Muller TF, Vogl M, Neumann MC, Lange H, Grimm M, Muller MM. Noninvasive monitoring using serum amyloid A and serum neopterin in cardiac transplantation. *Clin Chim Acta* 1998; 276:63-74.
77. Feussner G, Stech C, Döbmeyer J, Schaefer H, Otto G, Ziegler R. Serum amyloid A protein (SAA) a marker for liver allograft rejection in humans. *Clin Invest* 1994; 72:1007-11.
78. Casl MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljari-Matovinovic M. The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1901-4.
79. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal O, Herbert J, Gallimore JR, et al. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:161-6.
80. Muller TF, Trosch F, Ebel H, Grussner RWG, Feiber H, Goke B, et al. Pancreas-specific protein (PASP), serum amyloid A (SAA), and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int* 1997; 10:185-91.
81. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Berger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: critical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000; 28:736-42.
82. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1072-8.
83. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:163-71.