

CZU: 616.131-005.755-07:577.112

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.17>

ROLUL P-SELECTINEI ÎN TROMBEMBOLISMUL PULMONAR

^{1,4}Rada AMBROCI, cardiolog, cercet. șt.,^{1,2,4}Galina SORICI, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF Nicolae Testemițanu,^{1,4}Irina CÎVÎRJIC, cardiolog, cercet. șt., student doctorand USMF Nicolae Testemițanu,^{1,3,4}Nadejda DIACONU, dr. în șt. med., cercet. șt. coord.,^{1,4}Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. univ.¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

bd. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, Republica Moldova

²Clinica privată Terramed, str. Cuza-Vodă 44A, Chișinău, Republica Moldova³Clinica privată Excellence, str. Grenoble 23, Chișinău, Republica Moldova⁴Instituția Medico Sanitară Publică Institutul de Cardiologieemail: ambrocirada@gmail.com

Rezumat.

Tromboembolismul pulmonar (TEP), componentă majoră a trombembolismului venos (TEV), este o afecțiune cu potențial letal, implicând mecanisme complexe inflamatorii și procoagulante. P-selectina, o moleculă de adeziune celulară exprimată pe suprafața celulelor endoteliale și a trombocitelor activate, joacă un rol central în patogeniza trombozei prin facilitarea interacțiunilor leucocite–trombocite–endoteliu și activarea cascadelor de coagulare. Nivelurile crescute de P-selectină au fost asociate cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, fiind propuse ca biomarker de diagnostic și prognostic. De asemenea, această moleculă este implicată în multiple alte patologii, precum cancerul, sindroamele inflamatorii cronice și trombofilii ereditare. Terapia țintită anti-P-selectină, prin anticorpi monoclonali și alți inhibitori specifici, reprezintă o nouă direcție promițătoare în prevenția și tratamentul evenimentelor trombotice. Lucrarea de față analizează în detaliu rolul fiziopatologic, valoarea predictivă și potențialul terapeutic al P-selectinei în contextul TEP și al altor afecțiuni trombotice.

Cuvinte-cheie: P-selectină, embolie pulmonară, tromboembolism venos, biomarkeri.

Резюме. Роль Р-селектина при тромбоэмболии легочной артерии.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являющаяся основной формой венозного тромбоэмболизма (ВТЭ), представляет собой жизнеугрожающее состояние, связанное с комплексными воспалительными и прокоагулянтными механизмами. Р-селектин, молекула клеточной адгезии, экспрессируемая на поверхности активированных эндотелиальных клеток и тромбоцитов, играет ключевую роль в патогенезе тромбоза, способствуя взаимодействию лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, а также активации каскада свертывания. Повышенные уровни Р-селектина ассоциированы с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, что делает его перспективным биомаркером для диагностики и прогноза. Кроме того, он участвует в развитии других патологий, включая онкологические, хронические воспалительные заболевания и наследственные тромбофилии. Таргетная терапия, направленная на блокаду Р-селектина, включая моноклональные антитела и специфические ингибиторы, представляет собой перспективное направление в профилактике и лечении тромботических осложнений. Настоящая работа подробно анализирует физиопатологическую роль, прогностическую значимость и терапевтический потенциал Р-селектина при ТЭЛА и других тромботических заболеваниях.

Ключевые слова: Р-селектин, тромбоэмболия легочной артерии, венозная тромбоэмболия, биомаркеры.

Abstract. The role of P-selectin in pulmonary thromboembolism.

Pulmonary embolism (PE), a major manifestation of venous thromboembolism (VTE), is a potentially fatal condition involving complex inflammatory and procoagulant mechanisms. P-selectin, a cell adhesion molecule expressed on activated endothelial cells and platelets, plays a central role in thrombogenesis by mediating leukocyte–platelet–endothelium interactions and triggering the coagulation cascade. Elevated plasma P-selectin levels have been associated with increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, supporting its role as a diagnostic and prognostic biomarker. Furthermore, P-selectin is implicated in various other disorders, including cancer, chronic inflammatory diseases, and inherited thrombophilias. Targeted anti-P-selectin therapies, including monoclonal antibodies and novel inhibitors, represent a promising direction in the prevention and management of thrombotic events. This article provides a detailed analysis of the pathophysiological role, predictive value, and therapeutic potential of P-selectin in the context of PE and thrombotic disorders.

Keywords: P-selectin, pulmonary embolism, venous thromboembolism, biomarkers.

Introducere.

Trombembolia venoasă (TEV) este o prezentare clinică cu potențial letal, care întrunește tromboza venoasă profundă (TVP) și trombembolismul pulmonar (TEP), fiind al treilea cel mai frecvent sindrom acut, după infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale [1].

TEP se caracterizează prin obstrucția fluxului sanguin în arterele pulmonare sau ramurile acestora, din cauza materialului trombotic, având o morbiditate și mortalitate substanțială. Poate fi asimptomatică sau se poate prezenta prin moarte subită. Semnele și simptomele caracteristice, precum tahicardia, dispneea, durerea toracică, hipoxemia și șocul sunt nespecifice și apar frecvent și în alte afecțiuni, cum ar fi infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă congestivă sau pneumonia. Recunoașterea unui eveniment trombotic pulmonar acut este crucială pentru inițierea unui tratament adecvat [2].

Studiile au demonstrat o creștere continuă a incidenței TEP de-a lungul timpului. În Statele Unite, TEP este responsabilă de ≤ 300.000 de decese anual, ocupând primul loc între cauzele cardiovasculare de deces.

O incidență mai mare a TEP acute se observă la bărbați comparativ cu femeile. Rata mortalității atribuite TEP rămâne dificil de estimat cu precizie, deoarece mulți pacienți cu moarte subită cardiacă se consideră că au suferit un eveniment tromboembolic, precum TEP [3].

În ultimii cinci ani, studiile au demonstrat că pandemia COVID-19 a contribuit la creșterea numărului de cazuri de fenomene trombotice, din cauza inflamației vasculare, trombozei microvasculare și miocarditei asociate infecției cu SARS-CoV-2, dar și din cauza limitării accesului rapid la serviciile medicale în acest context.

Pe parcursul ultimelor două decenii, importanța TEV pentru sănătatea publică a fost evidențiată prin apeluri repetate la acțiune pentru prevenirea trombozei venoase profunde și a TEP.

În ciuda acestor eforturi, nivelul de conștientizare al populației generale privind TEV rămâne scăzut, iar impactul său asupra sănătății publice este în continuare subapreciat atât de către publicul larg, cât și de către comunitatea științifică [4].

Discuții.

Mecanismele fiziopatologice ale TEP

TEP afectează atât circulația, cât și schimbul de gaze la nivel pulmonar, aceste disfuncții contribuind ulterior la dezvoltarea insuficienței ventriculului drept (VD), considerată principala cauză de deces în TEP sever. Eliberarea tromboxanului A₂ și a serotoninei este

responsabilă de vasoconstricția care determină creșterea rezistenței vasculare pulmonare (RVP). Ulterior, dilatarea VD, asociată cu afectarea contractilității, duce la modificarea legii Frank-Starling. Timpul de contracție al VD se prelungește, producându-se schimbări neurohormonale cu efecte cronotrope și inotrope stimulative asupra inimii.

Vasoconstricția sistemică, împreună cu toate aceste mecanisme compensatorii, contribuie la creșterea presiunii în artera pulmonară. Creșterea presiunii și volumului în VD3 determină deplasarea septului interventricular spre cavitatea ventriculului stâng. Se alterează astfel umplerea ventriculară stângă, ceea ce conduce la scăderea debitului cardiac, hipotensiune sistemică și instabilitate hemodinamică. În continuare, desaturarea sângelui venos se asociază cu apariția insuficienței respiratorii [5–7].

P-selectina și funcțiile ei

În mecanismele fiziopatologice ale trombogenezei sunt implicate numeroase celule și molecule, iar printre acestea își găsește rolul și P-selectina, o glicoproteină transmembranară, parte a familiei moleculelor de adeziune celulară [8].

Au fost identificate trei gene care codifică glicoproteinele din familia selectinelor, toate localizate pe cromozomul 1. P-selectina este stocată în corpii Weibel-Palade din celulele endoteliale și în granulele alfa ale trombocitelor, fiind translocată rapid la suprafața acestor celule în momentul activării [9].

Deși este o componentă esențială a sistemului imunitar înăscut, interacțiunea dintre P-selectină și ligandul său specific, ligandul glicoproteic 1 al P-selectinei (PSGL-1), poate media evenimente maladitive, jucând un rol central în fiziopatologia TEV, a bolilor cardiovasculare, a accidentului vascular cerebral, a sindromului metabolic, a anemiei falciforme și a altor afecțiuni.

Una dintre funcțiile principale ale P-selectinei este recrutarea leucocitelor. În urma acțiunii unor stimuli inflamatori (histamină, trombină, lipopolizaharide bacteriene), P-selectina este translocată la suprafața celulelor unde interacționează cu ligandul PSGL-1 prezent pe suprafața leucocitelor. Această interacțiune inițiază procesul de rulare („rolling”), prin care leucocitele încetinesc și aderă intermitent la endoteliu. Pe măsură ce leucocitele rulează, sunt activate de chemokine și alte molecule de semnalizare, ceea ce duce la activarea integrinelor. Integrinele, la rândul lor, determină adeziunea fermă a leucocitelor la endoteliu, pregătindu-le pentru procesul de extravazare. După fixare, leucocitele traversează peretele vascular prin diapedeză și migrează către locul inflamației, ghidate de chemokine [10].

Pe lângă recrutarea leucocitelor, P-selectina influențează interacțiunile dintre trombocite, leucocite și endoteliu, având un rol important în amplificarea răspunsului inflamator.

Formarea agregatelor leucocite–trombocite recrutează și mai multe celule inflamatorii la locul inflamației, promovează activarea neutrofililor și eliberarea speciilor reactive de oxigen și a enzimelor proteolitice, amplificând distrugerea țesuturilor. De asemenea, P-selectina contribuie la formarea trombilor, având un rol major în afecțiuni inflamatorii asociate cu stări de hipercoagulabilitate. Această moleculă crește permeabilitatea endoteliului, facilitând extravazarea plasmei și a proteinelor inflamatorii în țesuturi, proces asociat cu depunerea de fibrină și activarea complementului, ceea ce întreține inflamația [11]. În plus, P-selectina stimulează expresia altor molecule de adeziune, precum ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) și VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), menținând astfel inflamația pe termen lung și favorizând progresia bolilor inflamatorii cronice.

Astfel, P-selectina nu este doar un marker al inflamației acute, ci și un factor cheie în menținerea inflamației cronice. Prin recrutarea persistentă a leucocitelor, amplificarea răspunsului inflamator și promovarea fibrogenezei, P-selectina joacă un rol central în progresia bolilor inflamatorii cronice și autoimune [12].

Trombogeneza este un alt proces în care P-selectina este implicată. Inducerea expresiei factorului tisular (TF) la nivelul monocitelor declanșează activarea căii extrinseci a cascadei coagulării, conducând ulterior la formarea trombilor. P-selectina facilitează, de asemenea, adeziunea trombocitelor la endoteliul disfuncțional, crescând riscul formării trombilor în zonele de injurie vasculară. În inflamația cronică, cum ar fi ateroscleroza, P-selectina contribuie la progresia plăcilor instabile, favorizând apariția trombozei acute. Un studiu recent a arătat că P-selectina induce expunerea la fosfatidilserină și crește activarea trombinei, ceea ce duce la conversia fibrinogenului în fibrină și stabilizarea trombului. Această proprietate poate reprezenta un mecanism protrombotic suplimentar [13].

O particularitate importantă a P-selectinei este capacitatea sa de a fi reciclată. După ce își îndeplinește funcția la locul inflamației, P-selectina este internalizată înapoi în citoplasmă, unde poate fi reutilizată sau stocată în granulele celulelor endoteliale și ale trombocitelor, pregătită pentru o viitoare activare inflamatorie.

Inflamația și trombogeneza sunt procese interdependente, care evoluează frecvent simultan sau succesiv, iar P-selectina joacă un rol central în această interacțiune, având implicații atât în patologiile acute, cât și în cele cronice.

P-selectina ca biomarker al trombozei și TEP

Fiziopatologia emboliei pulmonare este un proces complex, în care dereglarea sistemului de coagulare și activarea inflamatorie joacă roluri esențiale. P-selectina, având o funcție centrală în aceste procese, favorizează formarea cheagurilor prin multiple mecanisme interconectate, contribuind atât la recrutarea celulelor inflamatorii, cât și la activarea trombocitelor și a coagulării.

Monocitele și microparticulele derivate din trombocite, odată activate de P-selectină, exprimă factorul tisular (TF), o proteină-cheie în inițierea cascadei coagulării. Factorul tisular activează factorul VII, care, la rândul său, duce la formarea trombinei, esențială pentru conversia fibrinogenului în fibrină și stabilizarea trombului.

Există numeroși factori de risc care contribuie la dezvoltarea unui eveniment trombotic pulmonar. Printre cei mai frecvenți se numără tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare, imobilizarea prelungită, intervențiile chirurgicale, traumatismele, tumorile maligne, trombofiliile, infecțiile severe, obezitatea și utilizarea contraceptivelor orale. Pe baza acestor factori de risc, numeroase studii au investigat implicarea P-selectinei în dezvoltarea trombozelor și a TEP.

Conform datelor unui studiu prospectiv, nivelurile ridicate de P-selectină asociate trombozei venoase profunde au fost propuse ca biomarker cu o performanță de diagnostic superioară D-dimerilor, având rezultate favorabile atunci când sunt combinate cu scorul Wells. Când se asociază unui scor Wells ≥ 2 , o valoare a P-selectinei >90 ng/ml a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 100% pentru diagnosticul trombozei venoase profunde [17].

La pacienții cu episoade repetate de TEV, s-au depistat niveluri semnificativ mai mari de P-selectină comparativ cu pacienții fără recurențe de trombotism venos. Nivelul de P-selectină a fost semnificativ crescut atât la pacienții cu TVP necomplicată, cât și la cei cu TVP complicată de TEP, unele studii sugerând o specificitate mai mare de 97% pentru P-selectină în diagnosticul TEP.

O altă cercetare a demonstrat că nivelurile crescute de P-selectină plasmatică au fost asociate cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă la femei, dar nu și la bărbați, sugerând un impact diferențiat al sexului asupra relației dintre P-selectină și riscul de tromboză venoasă profundă [18].

Pe de altă parte, datele unui studiu recent, care a evaluat P-selectina solubilă ca biomarker predictiv în embolia pulmonară acută simptomatică, susțin că P-selectina nu a fost utilă în prezicerea mortalității pe termen scurt. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul sP-selectinei în TEV, în special pentru prognosticul TEP [19].

De asemenea, P-selectina a fost studiată extensiv în oncologie și identificată drept biomarker al trombozei asociate cancerului. Tumorile maligne cu corelație semnificativă cu P-selectina includ cancerul pulmonar, cancerul de sân, al tractului gastrointestinal, cancerul de pancreas, rinichi, prostată, creier și procesele maligne hematologice.

Mai mult, s-a demonstrat că P-selectina facilitează procesul de metastazare prin aderarea celulelor tumorale la trombocitele activate și la endoteliul vascular [20]. Prin forma sa dimerică, P-selectina se leagă de receptorii CD44 și CD24 de pe suprafața celulelor tumorale, contribuind astfel la dezvoltarea trombozei asociate cancerului [21].

Valoarea prag a P-selectinei pentru pacienții oncologici a fost identificată ca fiind diferită față de cea raportată în populația generală. Utilizarea P-selectinei s-a dovedit a fi un instrument util în predicția evenimentelor tromboembolice la pacienții cu cancer și TEP acut [22].

Un alt grup de afecțiuni cu risc crescut de tromboză venoasă și TEP sunt trombofiliile. Studiile asupra haplotipurilor selectinelor și riscului de tromboză venoasă, în corelație cu mutația factorului V Leiden (cea mai frecventă trombofilie ereditară), au arătat că mutația factorului V Leiden este principalul factor de risc, mai degrabă decât haplotipurile selectinice [23].

Pe de altă parte, alte cercetări susțin că trombofiliile ereditare, precum deficitul de antitrombină III, deficitul proteinei S și C, precum și mutația factorului V Leiden, sunt asociate cu niveluri crescute de P-selectină și, implicit, cu un risc crescut de tromboză venoasă și arterială.

De asemenea, polimorfismul ligandului P-selectinei (PSGL-1) poate constitui un factor important de risc trombotic la pacienții cu sindrom antifosfolipidic. Se pare că riscul depinde mai mult de combinația alelelor moștenite decât de prezența unei alele specifice [24].

P-selectina și infecția COVID-19

Pacienții cu infecția COVID-19 prezintă un risc crescut de tromboză microvasculară și macrovasculară. Conform studiilor recente, P-selectina este considerată un marker precoce al tromboembolismului asociat infecției cu virusul SARS-CoV-2. Nivelul de P-selectină determinat în

ziua 0 a bolii a arătat cea mai puternică asociere cu diagnosticul de tromboembolism venos, independent de severitatea bolii sau de prezența altor factori de risc.

Combinarea măsurătorilor P-selectinei cu D-dimerii a oferit o precizie diagnostică superioară comparativ cu utilizarea exclusivă a D-dimerilor [25].

P-selectina în boala celulelor falciforme

Boala celulelor falciforme se manifestă prin episoade vaso-ocluzive însoțite de crize dureroase, cauzate de mecanismele trombotice.

Un studiu efectuat pe un grup de pacienți cu această patologie a demonstrat prezența unor niveluri crescute de P-selectină eliberată în principal de celulele plachetare, negând implicarea majoră a disfuncției endoteliale sau a unui proces inflamator sistemic [26].

P-selectina și diabetul zaharat tip 2

Un alt studiu științific arată că persoanele obeze cu diabet zaharat de tip 2 prezintă niveluri crescute de P-selectină în plasmă, ceea ce contribuie la un risc mai mare de tromboză în această populație [27].

P-selectina și instabilitatea trombilor

Pe lângă rolul său clasic în trombogeneză, cercetările au demonstrat că P-selectina are un rol important și în instabilitatea trombilor.

În condiții precum inflamația cronică sau activarea excesivă a plachetelor, P-selectina poate favoriza formarea unor trombi mai mari și mai instabili, ceea ce crește riscul de evenimente tromboembolice acute, inclusiv TEP.

Interpretarea valorilor P-selectinei

Studiile au arătat că o creștere substanțială a nivelurilor de P-selectină în plasmă este evidentă în doar câteva ore de la dezvoltarea inițială a trombului.

Deși P-selectina nu este încă utilizată în practica de rutină și nu a fost complet validată pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar, numeroase cercetări au demonstrat că aceasta poate reprezenta un biomarker util pentru identificarea pacienților cu risc crescut de tromboză. Literatura de specialitate indică faptul că nivelurile normale de P-selectină solubilă în plasmă variază, de obicei, între 30 și 100 ng/ml. Vârsta și sexul pot influența aceste niveluri: odată cu înaintarea în vârstă, sunt observate valori mai ridicate ale glicoproteinei. Pentru bărbați, nivelurile plasmatice obișnuite de P-selectină sunt între 30–70 ng/ml, iar pentru femei între 40–80 ng/ml. Estrogenul crește activarea trombocitelor și determină o expresie mai mare a P-selectinei la femei. De asemenea, nivelurile P-selectinei pot fluctua în funcție de fazele ciclului menstrual, sarcină sau terapia de substituție hormonală. Valorile P-selectinei pot varia și în funcție

de trimestrul sarcinii: în primul trimestru nivelurile pot atinge 40–100 ng/ml, iar în trimestrele doi și trei pot ajunge între 50–150 ng/ml sau chiar mai mult. Nivelurile scăzute ale P-selectinei sunt rare, dar pot apărea în anumite afecțiuni trombocitare sau în urma administrării terapiilor care vizează reducerea expresiei acestei molecule.

De asemenea, anumite medicamente, precum antiinflamatoarele nesteroidiene, corticosteroizii, antiagregantele plachetare (clopidogrelul), inhibitorii factorului de necroză tumorală (infliximab, etanercept), inhibitorii de interleukine (anakinra, tocilizumab) și statinele, pot scădea nivelurile de P-selectină. Factori dietetici influențează, de asemenea, valorile P-selectinei: alimentele procesate și carnea roșie cresc nivelurile, în timp ce consumul de omega-3, ceai verde, ghimbir și scorțișoară s-a asociat cu o reducere a acestora. Există și situații patologice în care răspunsul P-selectinei este diminuat: boala renală cronică, ateroscleroza avansată sau insuficiența cardiacă severă. Anumite mutații genetice sau defecte moștenite pot afecta sinteza sau activitatea P-selectinei, ducând la expresie redusă sau absentă. De exemplu, mutațiile genei care codifică P-selectina sau deficiențele de funcție ale cascadei de aderență pot limita creșterea normală a acestei glicoproteine în context patologic. În sepsis sau coagulare intravasculară diseminată (CID), celulele endoteliale pot fi incapabile să exprime adecvat P-selectina, în ciuda inflamației sistemice.

De asemenea, în anumite forme de trombocitopatii, capacitatea trombocitelor de a elibera P-selectină poate fi sever afectată, rezultând niveluri scăzute ale acesteia [28].

Terapia țintită a P-selectinei în prevenirea complicațiilor trombotice

Substanțele care acționează asupra P-selectinei și blochează interacțiunea P-selectină/PSGL-1 reprezintă o direcție promițătoare în prevenirea trombozei, chiar dacă cercetările în acest domeniu au început la începutul anilor 1990.

Anticorpii monoclonali inhibitori ai P-selectinei, precum crizanlizumab și inclacumab, au fost evaluați în diverse contexte clinice, demonstrând o reducere semnificativă a riscului de tromboză.

Studiile clinice au evidențiat și un beneficiu important în reducerea evenimentelor de TEP, fără creșterea riscului de sângerare.

Comparativ cu enoxaparina, inhibitorii P-selectinei au arătat un succes similar în tratamentul trombozei venoase profunde, fără a provoca complicații hemoragice și fără a afecta timpul de coagulare [29].

Crizanlizumabul este cel mai studiat agent cu acțiune inhibitorie asupra P-selectinei. A fost aprobat de către Food and Drug Administration (FDA) în 2019 pentru prevenirea crizelor vaso-ocluzive la pacienții cu anemie falciformă. De asemenea, este evaluat pentru tratamentul trombozelor asociate infecției COVID-19 și se află în cercetare pentru utilizarea la pacienții cu glioblastom sau metastaze cerebrale induse de melanom.

Pe lângă acești agenți, alte substanțe capabile să reducă expresia P-selectinei includ antagoniștii serotoninei și antihistaminicele.

Studii în desfășurare investighează eficacitatea imunoglobulinei recombinante PSGL-1 (YSPSL) și a anticorpului anti-PSGL-1 (SelK2).

De asemenea, sunt în studiu aptamerii – oligonucleotide sintetice cu afinitate ridicată pentru P-selectină – antagoniștii glicomimetici ai P-selectinei, heparinoizii anti-P-selectină, glicolipidele și glicopeptidele sintetice, precum și inhibitorii cu moleculă mică ai acestei glicoproteine [30].

Concluzii.

P-selectina joacă un rol esențial în procesele trombotice și inflamatorii implicate în tromboembolismul pulmonar, având un impact semnificativ asupra dezvoltării și severității acestei afecțiuni.

Deși cercetările sunt încă în curs de desfășurare, terapiile care vizează blocarea P-selectinei se dovedesc promițătoare și ar putea reprezenta o abordare inovatoare atât în prevenirea, cât și în tratamentul tromboembolismului pulmonar. În plus, utilizarea P-selectinei ca biomarker permite identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de tromboză și monitorizarea eficienței tratamentului administrat.

Noile strategii terapeutice, bazate pe inhibarea P-selectinei, au potențialul de a reduce semnificativ incidența și severitatea evenimentelor trombotice, contribuind astfel la îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților afectați.

Integrarea terapiilor țintite și a biomarkerilor precum P-selectina în practica clinică ar putea marca un progres major în managementul pacienților cu risc trombotic crescut, în special în contextul complicațiilor severe, cum este tromboembolismul pulmonar.

Studiile viitoare ar trebui să continue să exploreze potențialul P-selectinei atât ca țintă terapeutică, cât și ca biomarker predictiv, cu scopul de a dezvolta strategii personalizate de prevenire și tratament al complicațiilor trombotice severe.

Afilier.

Proiect de cercetare și inovare „Evaluarea parametrilor genetici și a P-selectinei drept potențiali biomarkeri de prognostic în tromboembolismul venos”, cu cifrul 24.80015.8007.01VI

Bibliografie.

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(1):69–72.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711–1717.
- Wendelboe AM. Global health burden of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44:1007–1011.
- Kumar DR, Hanlin A, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3–4):168–172.
- Shah IK, Patel B, Desai M, Johnson C, Vora R, Lee J, et al. Pathophysiology and management of pulmonary embolism. *Int J Angiol*. 2022;31(3):143–149.
- Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92–98.
- Escopy S, Chaikof EL. Targeting the P-selectin/PSGL-1 pathway: discovery of disease-modifying therapeutics for disorders of thromboinflammation. *Blood Vessels Thromb Haemost*. 2024;1(3):100015.
- Ludwig RJ, Berghoff AS, Gerdes S, Scholz J, Tandler N, Utikal J, et al. P-selectin – a common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation, and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(8):1043–1053.
- McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331–339.
- Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*. 1993;92(2):559–570.
- Ramos CL, Huo Y, Jung U, Ghosh S, Manka DR, Sarembock IJ, et al. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res*. 1999;84(11):1237–1244. doi:10.1161/01.res.84.11.1237.
- Nabi F, Spiro TP, Johnson CJ, Van Wagoner DR, Ahmad M. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1065–1070.
- Kutlar A, Kutlar F, Embury SH. Cellular adhesion and the endothelium. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(2):323–339. doi:10.1016/j.hoc.2013.11.008.
- Mezouar S, Frère C, Darbousset R, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, et al. Role of P-Selectin in Cancer-Associated Thrombosis and Tumor Progression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7942.
- Karki NR. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. *J Pain Res*. 2021;14:849–856.
- Purdy M, Al-Tamimi M, Lip GYH, Watson SP, Pasi KJ. P- and E-selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *J Thromb Haemost*. 2022;20:1056–1066.
- Swamy S, Sundararajan V, Karunakaran D, Jayaraman B. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2023;21(9):2451–2460.
- Mario-Oblitas C, Ramos Y, Marín-Restrepo LM, Espinoza J, Alfaro RA, Sanchez JL, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a predictive biomarker in acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur J Haematol*. 2024;113(2):141–148.
- Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: The fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*. 2010;115:3427–3436.
- Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond. *Thromb Res*. 2022;213(Suppl 1):S22–S28.
- Fernandes LFB, Tricarico PM, Cesselli D, Castiglia G, Bulfoni M, Tell G, et al. Role of P-selectin in thromboembolic events in patients with cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;8(1):188–196.
- de Williage SU, Schmidt R, Grammer TB, Kleber ME, Delgado G, März W. Selectin haplotypes and the risk of venous thrombosis: influence of linkage disequilibrium with the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost*. 2008;6:478–485.
- Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Sari I, Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Goker H. P-selectin glycoprotein ligand-1 VNTR polymorphisms and risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1378–1380.
- Mehta A, Lee SJ, Finkelstein D, Greenberg JA, Halene S, Kentsis A, et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19. *J Emerg Med*. 2021. doi:10.1101/2021.07.10.21260293.
- Voskaridou E, Christoulas D, Zervas K, Katodritou E, Terpos E. Soluble P-Selectin Levels in Patients with Sickle Cell Disease Reflect Platelets' Activation Rather Than Endothelial Dysfunction. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4829.
- Schneider DJ, Sobel BE, Dai X, McMahon TJ, Lefer AM. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):944–949.

28. Gerlach H. *The influence of sex hormones on thrombosis and platelet activation: implications for female cardiovascular health.* Thromb Res. 2016;139:19–25.
29. Ramacciotti E, Hawley AE, Farris DM, Ballard NE, Wroblewski SK, Myers DD, et al. *P-selectin/PSGL-1 inhibitors versus enoxaparin in the resolution of venous thrombosis: A meta-analysis.* Thromb Res. 2010;125(4):e138–e142.
30. Escopy S, Chaikof EL. *Targeting the P-selectin/PSGL-1 pathway: discovery of disease-modifying therapeutics for disorders of thromboinflammation.* Blood Vessels Thromb Haemost. 2024;1(3):100015.