



LILT

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

SEZIONE DI PRATO
Via Giuseppe Galati, 200
Tel. 0574-672798

Roberto Benelli e Stefania Capecchi

Il Laboratorio nell' Infiammazione

Ed. 2020



LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

SEZIONE DI PRATO

Via Giuseppe Galvani, 20/5
Tel. 0574-572796

“IL LABORATORIO NELL’ INFIAMMAZIONE”

INDICE

Infiammazione	4
Sindrome metabolica e infiammazione cronica	7
Sindrome metabolica: esami	9
Disbiosi, MICI, Celiachia, ATI	10
Il laboratorio nell’infiammazione	15
Il laboratorio nell’infiammazione reumatologica	23
Il laboratorio nello stress ossidativo	26
L’infiammazione cronica nel microambiente tumorale	29
Esami di laboratorio: tabelle riassuntive	31
Approfondimenti (Nrf2 e NF-kB)	33
Bibliografia	36

IL LABORATORIO NELL' INFIAMMAZIONE

L' **infiammazione** è una manifestazione dell'immunità innata ovvero una delle modalità con cui il sistema immunitario esercita le sue funzioni di difesa in risposta a stimoli esterni o interni (patogeni, cellule danneggiate, composti irritanti, radiazioni, etc.) e di riparazione dei tessuti. Il concetto di infiammazione tuttavia è più complesso perchè raccoglie in sè fenomeni molto diversi fra loro. Le componenti infiammatoria e immunologica sono un determinante di malattie infettive in grado di scatenare una reazione di tipo infiammatorio che può cronicizzare ma anche della malattia aterosclerotica, di malattie cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative, psichiatriche e tumorali. I tumori solidi, ad esempio, sono in grado di creare una nicchia ecologica, un microambiente infiammatorio di cui fanno parte cellule immunitarie fra cui i macrofagi (i "*poliziotti corrotti*" di Mantovani) che, anzichè combattere il cancro, ne facilitano la crescita e la progressione.

Infiammazione acuta

E' la risposta immediata dell'organismo a noxe patogene a cui partecipano leucociti polimorfonucleati. Essa è caratterizzata da effetti locali (arrossamento, calore, tumefazione, dolore, deficit funzionale) e sistemici (febbre) in genere di breve durata. La sintomatologia inizia quando i danni tissutale ed endoteliale stimolano la produzione di mediatori plasmatici che determinano vasodilatazione, aumento del flusso ematico, dell'adesività dei leucociti all'endotelio dei vasi del microcircolo e della permeabilità vascolare nelle aree colpite. Specie ossigeno-reattive (ROS=*Reactive Oxygen Species*) rivestono un ruolo importante nella iniziazione, progressione e risoluzione della risposta infiammatoria acuta quando questa, per esempio, è dovuta a fattori infettivi. I radicali dell'ossigeno, in tali casi, sono in grado di eliminare gli agenti microbici e favorire la normalizzazione dei fenomeni. Il processo infiammatorio che non si risolve ma si prolunga nel tempo, anche dopo l'eliminazione degli agenti nocivi, è caratteristico dell'infiammazione cronica.

Inflammation cronica

E' caratterizzata da un progressivo cambiamento del tipo di cellule immunitarie (macrofagi e linfociti) presenti nel sito di infiammazione e dalla produzione di molecole pro-infiammatorie: prostaglandine, ossido nitrico, citochine, chemochine, leucotrieni, proteasi rimodellanti la matrice, radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e dello azoto (RNS) noti come RONS (*Reactive Oxygen and Nitrogen Species*). Esse hanno lo scopo di eliminare gli agenti patogeni e riparare i tessuti danneggiati in un continuo turnover. Accade così che manifestazione infiammatoria, risposta immunitaria e riparazione tissutale procedono simultaneamente. Numerose condizioni causano **infiammazione cronica di basso grado o silente**. Essa, pur non essendo caratterizzata da un corteo sintomatologico, ha effetti nocivi per la salute con ripercussioni a livello sistemico. Fra le cause di infiammazione si riconoscono: lo stile di vita non corretto, la sedentarietà, un regime dietetico pro-infiammatorio, fattori ambientali, malattie infettive, ma anche malattie infiammatorie non correlate ad agenti infettivi.

Inflammaging e Metaflammation

L'iperproduzione di ROS può essere un determinante della infiammazione cronica di basso grado e contribuire all'insorgenza di

INFIAMMAZIONE CRONICA: CAUSE

- **Invecchiamento/Aging (*Inflammaging*):** lo stress ossidativo è considerato il fattore più importante nell'invecchiamento e nelle patologie associate
 - **Fumo/Alcol**
 - **Disordini del ritmo del sonno, stress fisico ed emotivo**
 - **Regime dietetico pro-infiammatorio**
 - **Sedentarietà**
 - **Affezioni metaboliche (*Metaflammation*):** *Sindrome metabolica, Obesità*
 - **Fattori ambientali fisici e chimici**
 - **Malattia infiammatoria cronica correlata ad agenti infettivi:**
virus (HPV, EBV, HDV), batteri (Helicobacter pylori), parassiti (Schistosoma H.)
 - **Malattia infiammatoria cronica non correlata ad agenti infettivi:**
disbiosi, MICI=IBD (Inflammatory Bowel Diseases), esofago di Barrett
 - **Infiammazione cronica in Pazienti con tumori solidi:** *infiltrazione di cellule immunitarie nel microambiente tumorale con produzione di citochine infiammatorie*
- Infiammazione cronica secondaria a terapie ormonali ed antitumorali**

INFIAMMAZIONE CRONICA

- Infiemmazione cronica associata a malattie infiammatorie croniche** correlate ad agenti infettivi e non
- Inflamming**: infiammazione cronica associata ad invecchiamento in assenza di infezione
- Metaflammation**: infiammazione cronica associata ad affezioni metaboliche per attivazione dell'Inflammasoma NLRP3 (pag.18) nelle cellule dell'immunità innata
- infiammazione cronica nel microambiente tumorale di tumori solidi**

malattie metaboliche, cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative e tumorali. L'invecchiamento (*Aging*) è causa di incremento di ROS e di infiammazione cronica di basso grado denominata *Inflamming* (*inflammation* e *aging*) che rappresenta un fattore di rischio di morbilità e mortalità negli anziani. Specifici biomarkers come cf-mtDNA (*cell free mitochondrial DNA*) e il dosaggio di citochine infiammatorie permettono di distinguere l'invecchiamento metabolico in salute e non. Infiammazione cronica può essere associata anche a malattie metaboliche; in tal caso viene denominata *Metaflammation*. Inoltre nei tumori solidi l'infiammazione, nel microambiente tumorale, favorisce la progressione della neoplasia e l'insorgenza di resistenza alle terapie.

Microbiota e Inflamming

Il microbiota intestinale partecipa all'induzione ed al mantenimento dell'inflamming. Degenerazione del sistema nervoso enterico, alterazioni della motilità intestinale e minore efficienza della mucosa enterica che si verificano con l'invecchiamento, si associano ad aumento delle citochine pro-infiammatorie e a variazioni del microbiota intestinale. Fra i batteri risulta un aumento dei Proteobacteria che determinano infiammazione locale e sistemica e la diminuzione dei batteri produttori di butirrato che esercitano attività antinfiammatoria.

INFLAMMING: meccanismi

Senescenza cellulare ed accumulo di cellule senescenti
alterazione della funzione dei mitocondri
malfunzionamento dei meccanismi di autofagia e degradazione dei mitocondri
attivazione dell'inflammasoma NLRP3
malfunzionamento del sistema di controllo della degradazione proteica
attivazione della risposta ai danni del DNA
disbiosi
eccesso alimentare e di nutrienti

Molecole derivanti dal microbiota presenti nel sangue possono attivare i macrofagi verso una condizione pro-infiammatoria.

■ **Sindrome metabolica e infiammazione cronica di basso grado**

L' esame obiettivo ed alcune indagini di laboratorio permettono di diagnosticare la sindrome metabolica (SM). Per la diagnosi sono sufficienti la misurazione della pressione arteriosa, del girovita, del BMI (*Body Mass Index*¹), la determinazione della glicemia a digiuno, del colesterolo HDL e dei trigliceridi. La sindrome metabolica viene diagnosticata sempre più frequentemente negli individui della terza età. Essa è una vera malattia endocrina responsabile della liberazione di adipochine e di mediatori della flogosi che sono la causa di malattie cardiovascolari, degenerative e tumorali. Un elemento comune alle varie componenti della sindrome è rappresentato dall'insulinoresistenza². Sindrome metabolica e diabete di tipo 2 sono condizioni frequenti nella terza età e da correlare con uno stile di vita non salutare, un regime dietetico pro-infiammatorio e l'inattività fisica. L' affezione può anche essere la conseguenza di terapie comunemente impiegate in oncologia. Un esempio è offerto dalla terapia di deprivazione androgenica per la cura del cancro della prostata quando utilizzata con modalità continua. La soppressione ormonale è causa di sindrome metabolica nel 50% dei casi ed è responsabile del rischio di coronaropatia, infarto del miocardio, aritmia ventricolare, tanto che è oggetto di discussione il momento più opportuno per iniziare la terapia ed il suo possibile impiego con modalità intermittente nei pazienti anziani affetti da carcinoma prostatico a basso rischio. Nei soggetti in terapia ormonale risulta importante la prevenzione del rischio cardiovascolare che può essere attuata con la correzione dello stile di vita, il cambiamento del regime alimentare (dieta antinfiammatoria) e il controllo cardiologico.

1-**BMI** (*Body Mass Index*)=l'indice di massa corporea si calcola con la seguente formula:
Peso (kg)/altezza al quadrato (in metri).

2-**Insulinoresistenza**: l' insulina è indispensabile per l'assorbimento cellulare del glucosio che avviene attraverso il legame dell'ormone con il recettore proteico sulla membrana cellulare. Questo legame permette il passaggio del glucosio nelle cellule. Quando si verifica una bassa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina si instaura insulinoresistenza che determina un aumento della secrezione dell'ormone da parte del pancreas. Insulinoresistenza può essere presente anche con valori normali di glicemia quando il regime alimentare è ricco di carboidrati semplici.

Sindrome Metabolica (SM)

SM è una condizione patologica che causa uno stato infiammatorio cronico di basso grado, dovuta alla liberazione di adipochine e mediatori della flogosi (TNF-alfa, IL-6) che determinano un incremento degli indici di infiammazione (proteina C reattiva, etc.)

La sindrome determina insulinoresistenza e predispone a numerose affezioni a carattere cronico (metaboliche, cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative, tumorali). Nel sesso femminile è causa di aumento del rischio di ictus che risulta superiore a quello del sesso maschile (30% vs 4%).

La sindrome determina steatosi epatica metabolica che espone al rischio di diabete mellito e ad eventi cardiovascolari.

Fattori causali sono da riferire all'insulinoresistenza, allo stress ossidativo e allo stato infiammatorio di basso grado.

SM è caratterizzata dalla contemporanea presenza di tre o più dei seguenti fattori di rischio:

- **Obesità addominale** (o viscerale) con girovita ≥ 102 cm nei maschi e ≥ 88 cm nelle femmine. I limiti del girovita, tenendo conto della costituzione del soggetto, dovrebbero essere mantenuti nell'intervallo 94-102 cm nei maschi e 80-88 cm nel sesso femminile;
- **Glicemia a digiuno** ≥ 100 mg/dl (HbA1c $> 6\%$);
- **Colesterolo HDL sierico basso** ≤ 40 mg/dl nei maschi e di 50 mg/dl nelle femmine;
- **Trigliceridi ematici elevati** ≥ 150 mg/dl;
- **Ipertensione arteriosa** valori $\geq 130/85$ mmHg.

La SM agendo con meccanismi come l'insulinoresistenza, l'ipercoagulabilità, la disfunzione endoteliale causata dalla iperglicemia, aumenta il rischio cardiovascolare e di ictus cerebrale che è più frequente nel sesso femminile.

Le indagini di laboratorio permettono di diagnosticare, valutare e monitorare l'entità di un processo infiammatorio, sia esso acuto o cronico anche di basso grado, e la sua evoluzione nel tempo in risposta alle terapie. La condizione di insulinoresistenza può essere identificata determinando l'**Indice HOMA** (*Homeostasis Model Assessment*). E' questo un semplice test in cui si calcola il rapporto fra glicemia ed insulinemia. Se il valore del test è superiore a 2,5 è consigliabile un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati (*dieta low carb*) o addirittura una dieta chetogenica. Anche il **rapporto trigliceridi/glicemia**, quando è aumentato, è espressione di un eccesso di insulina.

SINDROME METABOLICA: ESAMI DI PRIMO LIVELLO

Glicemia	La concentrazione ematica di glucosio a digiuno (glicemia basale) dipende dall'apporto alimentare, dalla regolazione ormonale (glucagone-insulina) e dalla riserva epatica di glicogeno. L'esame aumenta nella sindrome metabolica e può essere integrato con la determinazione della glicemia post-prandiale, dell'emoglobina glicata e della glicosuria.
Colesterolo HDL (HDL sono lipoproteine ad alta densità con azione protettiva sull'apparato cardiovascolare in quanto favoriscono la rimozione del colesterolo dalla parete vascolare convogliandolo al fegato)	HDL diminuisce in presenza di danno epatico, ipertrigliceridemia, insulinoresistenza, fase acuta dell'infiammazione, familiarità. Aumenta con una dieta ricca di grassi polinsaturi e con l'attività fisica.
Trigliceridi (sono formati da tre molecole di acidi grassi e da glicerolo)	Si accumulano nelle cellule epatiche (steatosi) con una alimentazione ricca di carboidrati semplici. Aumentano nella sindrome metabolica.
Rapporto Trigliceridi/HDL	E' un indicatore del rischio cardiovascolare e di invecchiamento. Un valore superiore a 4 corrisponde ad un eccesso di insulina che stimola la produzione di trombossano responsabile di vasocostrizione ed aumento dell'aggregazione piastrinica.
Esame urine	può evidenziare glicosuria, proteinuria, corpi chetonici (per alterazione del metabolismo degli zuccheri e dei grassi) ed un pH acido da chetoacidosi diabetica.

ESAMI DI APPROFONDIMENTO

METABOLISMO GLICIDICO E LIPIDICO

- **Emoglobina glicata** (HbA1c = emoglobina coniugata con il glucosio per glicosilazione). Livelli elevati esprimono l'incapacità dell'organismo di controllare il glucosio ematico e sono espressione di prediabete o diabete di tipo 2.
- **Colesterolo totale e LDL** possono aumentare anche per dislipidemia familiare che, se non curata, incrementa il rischio di infarto.
- **Insulina plasmatica** può aumentare nel diabete di tipo 2, sindrome metabolica, obesità.
- **Indice HOMA** permette di identificare la condizione di insulinoresistenza.
- **Emocromo** può far rilevare leucocitosi in presenza di infiammazione e poliglobulia da insufficienza respiratoria frequente nei pazienti obesi. Nelle flogosi croniche è spesso presente
- **Piastrinosi** (le piastrine sono frammenti cellulari in circolo che costituiscono una sorta di ponte fra coagulazione e infiammazione. I granuli delle piastrine contengono citochine che attivano la cascata della coagulazione ed anche chemochine capaci di attirare leucociti nella sede di infiammazione).
- **Elettroforesi siero-proteica**: può evidenziare un incremento delle gammaglobuline alfa-1 e alfa-2 e diminuzione dell'albumina.
- **TSH** (*Thyroid Stimulating Hormone*) può far rilevare la concomitanza di ipotiroidismo in Pz. obesi.

FUNZIONE EPATICA

Può essere valutata con la determinazione di ● **ALT** (GPT=*Alanina amino Transferasi*), ● **AST** (GOT=*Aspartato amino Transferasi*), ● **GGT** (*Gamma Glutamil Transferasi*). Le ALT essendo presenti principalmente nelle cellule epatiche sono un utile indice di valutazione della funzione epatica e del rischio di epatosteatosi non alcolica (NAFLD). GGT è un buon marker ma dotato di scarsa specificità. Altri esami comprendono la ● **Bilirubina totale e frazionata** (prodotti della demolizione dell'emoglobina a livello epatico, etc.). Bilirubina totale aumenta nella colestasi, in presenza di danno epatocellulare, etc. La bilirubina coniugata (diretta) aumenta per colestasi e ostruzione del flusso biliare.

FUNZIONE RENALE

Gli esami comprendono la creatininemia, l'azotemia, gli elettroliti (Na, K, Ca), l'uricemia, la microalbuminuria e la proteinuria (urine delle 24 ore). ● **Creatinina** è un catabolita di origine muscolare che esprime la funzione renale glomerulare. ● **Azotemia** è un prodotto del metabolismo proteico. Si forma nel fegato per catabolismo degli aminoacidi. Il suo valore è influenzato da una dieta proteica. ● **acido urico** è il prodotto finale del metabolismo proteico. Viene eliminato con le urine ed aumenta con la dieta ricca di purine, nella iperuricemia familiare, gotta, insufficienza renale, acidosi metabolica, tumori. Iperuricemia è associata a maggior rischio cardio e cerebro vascolare. ● **Microalbuminuria** rivela precocemente le complicanze renali non infrequenti in soggetti obesi, diabetici, ipertesi. La positività è indice di danno glomerulare ed è associata a malattia renale cronica (MRC).

Omocisteina: è un aminoacido solforato che è in causa nella patogenesi di alterazioni funzionali dell'endotelio, rischio protrombotico, malattie cardiovascolari e neurodegenerative. Aumenta nel diabete, ipertensione, insufficienza renale, deficit di folati, vit.B6 e B12, neoplasie, abuso di caffè ed alcol. Iperomocisteinemia è un fattore di rischio per le malattie vascolari.

■ **Disbiosi, Malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI o IBD), Celiachia, ATI**

■ **Disbiosi:** sono affezioni caratterizzate da alterazioni qualitative e quantitative del microbiota intestinale (Tabella). Esso è costituito in prevalenza da batteri anaerobi e in minima parte da aerobi (5% circa): nell'intestino tenue prevalgono commensali Gram positivi, mentre nel colon si ritrovano germi Gram negativi. La prima parte del colon ospita microrganismi deputati alla fermentazione dei carboidrati; la seconda parte invece quelli deputati alla metabolizzazione di proteine e aminoacidi. In presenza di una flora batterica alterata si ha la mancata produzione di adeguate quantità di acidi grassi a catena corta, che hanno funzioni nutritive ed energetiche. Essi derivano dalla fermentazione di amidi, fibre e oligosaccaridi e sono in grado di prevenire l'infiammazione intestinale. Fra gli acidi grassi prodotti dal microbiota, l'acido butirrico svolge attività protettive e inibitorie sulla proliferazione di cellule tumorali per la sua attività antinfiammatoria (inibizione del fattore di trascrizione NF-kB) e riduzione dello stress ossidativo. Quando la mucosa intestinale entra in sofferenza permette il passaggio di sostanze e microrganismi intestinali con potere antigenico. In tal caso si verificano reazioni immuno-infiammatorie che sono responsabili di infiammazione cronica di basso grado che predispone allo sviluppo di patologie autoimmuni, dermatologiche, etc.

Il laboratorio nelle Disbiosi:

La disbiosi può essere studiata con indagini di tipo microbiologico e biochimico:

● **analisi bio-molecolare di un campione fecale** permette di riconoscere le numerose tipologie di batteri intestinali;

DISBIOSI: cause

- 1-**carenziale:** da alimentazione priva o carente di fibre solubili
- 2-**putrefattiva:** favorita da un'alimentazione ricca di grassi e proteine
- 3-**fermentativa:** da sovraccarico/intolleranza ai carboidrati
- 4-**da sensibilizzazione:** da deficit immunitario intestinale
- 5-**fungina**

-
- **indagine microbiologica** è in grado di identificare specie batteriche patogene: una flora batterica ad attività putrefattiva (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*) o fermentativa (*funghi*, *lieviti*);
 - **indagine biochimica fecale** (antitripsina, calprotectina) può far rilevare alterazioni della permeabilità della mucosa intestinale;
 - **analisi della capacità digestiva** (amidi, grassi, fibre muscolari) permette la valutazione dell'attività enzimatica;
 - **dosaggio delle IgA secretorie** è in grado di rilevare la risposta immunologica intestinale;
 - **determinazione della proteina C reattiva ad alta sensibilità** ed il **dosaggio di interleuchine pro-infiammatorie** sono in grado di rilevare l'entità del quadro infiammatorio e la sua evoluzione.
 - **Disbiosi test** dosa nelle urine lo *scatolo* e l'*indicano* (metaboliti del triptofano). L' aminoacido triptofano, normalmente assunto con la dieta, subisce, ad opera di alcune specie batteriche intestinali, un processo di metabolizzazione che comporta la perdita della sua catena laterale con produzione di indolo. Esso è assorbito a livello della mucosa intestinale e, attraverso il circolo entero-epatico, viene convogliato al fegato nel quale subisce un processo enzimatico di detossificazione bifasica. Nella fase 1, l'Indolo va incontro ad una reazione di conversione in 3-idrossi-indolo o Indossile. Nella fase 2, il 3-idrossi-indolo viene coniugato con l'acido glucuronico ed immesso in circolo come Indicano per essere poi escreto con le urine. La concentrazione di Indicano nelle urine riflette la presenza di fenomeni putrefattivi a carico delle proteine e dei composti azotati ad opera di alcune specie batteriche come *Proteus* e *Klebsiella*. Queste a loro volta, attraverso un processo putrefattivo, danno luogo alla formazione di sostanze endotossiche (ammoniaca, indolo, scatolo, fenoli) che raggiungono il fegato e compromettono la sua funzionalità. Anche lo scatolo deriva dalla decomposizione del triptofano ed è un precursore dell'indolo. Dopo ossidazione a scatosile, la parte di scatolo assorbita viene esterificata con acido solforico o acido glucuronico ed eliminata con le urine. Il disbiosi test permette di diagnosticare la condizione di eubiosi (la flora batterica intestinale è in buona salute) quando scatolo e

indicano sono presenti solo in tracce nelle urine. Se, al contrario, sono aumentati siamo in presenza di disbiosi.

Il test inoltre può fornire alcune indicazioni sul tratto dell'intestino che risulta più interessato da uno squilibrio della flora batterica.

Se il valore dell'indicano è alterato è l'intestino tenue ad essere più sofferente; se invece è lo scatolo ad essere aumentato il problema è a carico del colon. Se infine risultano elevati entrambi i valori significa che il dismicrobismo interessa sia l'intestino tenue che il crasso. La disbiosi di tipo fungino può essere accertata con la ricerca della Candida su un campione di feci.

■ **MICI o IBD** (*Inflammatory Bowel Diseases*): sono affezioni caratterizzate dalla presenza di un processo infiammatorio cronico che colpisce una o più sezioni dell'intestino. La patogenesi di queste entità è da riferire ad un'alterata regolazione, geneticamente determinata, della risposta immunitaria mucosale nei confronti del microbiota. Le MICI, soprattutto in fase di riacutizzazione, aumentano il rischio di eventi tromboembolici. Si riconoscono due affezioni: la **malattia di Crohn** e la **rettocolite idiopatica** (colite ulcerosa). La diagnosi di laboratorio si basa sulla determinazione delle proteine di fase acuta (PCR, VES), di marcatori anticorpali ANCA (*anticorpi anticitoloplasma dei neutrofili*), ASCA, altri, e della calprotectina (feci). Quest'ultima è una proteina rilasciata dai neutrofili: in caso di infiammazione del tratto gastrointestinale, i neutrofili, richiamati in loco, rilasciano questo composto, la cui concentrazione aumenta nelle feci.

■ **Celiachia e "Sensibilità al glutine non celiaca"**: sono affezioni che causano un quadro infiammatorio a livello intestinale che si scatena consumando cereali e prodotti contenenti glutine. La diagnosi di celiachia si basa sulla ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi, anticorpi anti-endomisio e nella biopsia dei villi della seconda porzione del duodeno. Utile per valutare il livello di "Leaky gut syndrome" (sindrome da alterata permeabilità intestinale) è il dosaggio della zonulina. E' questa una proteina in grado di modulare le giunzioni strette (*Tight Junctions*) degli enterociti, cioè delle cellule della parete intestinale.

Il composto si lega a uno specifico recettore dell'epitelio della superficie intestinale e innesca una cascata di reazioni biochimiche che creano un disassemblamento delle cellule epiteliali con un conseguente aumento della permeabilità intestinale. Ciò fa sì che alcune sostanze passino attraverso l'epitelio stesso, scatenando nel tessuto linfoide sottostante una serie di reazioni immunitarie.

La Zonulina è una proteina correlata all'aptoglobina che è implicata nella patogenesi della malattia celiaca infatti può essere attivata dalla gliadina (glicoproteina presente nel frumento) ed è capace di indurre un aumento della permeabilità intestinale.

La sostanza è misurabile sia nel siero sia su un campione di feci con metodica immunoenzimatica (ELISA). Numerosi processi infiammatori possono compromettere l'integrità della parete intestinale consentendo al cibo ingerito, tossine e batteri di entrare in circolo e scatenare una risposta immunitaria. La presenza di specifiche quantità di Zonulina a livello fecale è indicativa di una alterata funzionalità delle giunzioni cellulari; mentre alti livelli di Zonulina sierica sono indice di aumentata permeabilità dell'intestino. Pazienti celiaci e con sensibilità al glutine presentano alti livelli di Zonulina ematica che invece è presente in misura ridotta nei soggetti con IBD e trascurabile nei soggetti normali (*Abst 23° United European Gastroenterology week-Barcellona, 2015*). Recentemente è stato riportato che ATI (Amilasi-Tripsina), che rappresentano una piccola percentuale di tutte le proteine del frumento, sono in grado di determinare una risposta immunologica con produzione di citochine pro-infiammatorie.

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO (MICI) CELIACHIA

<p>Marcatori anticorpali: ANCA, ASCA (diagnosi di MICI)</p>	<p>ANCA: anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) sono autoanticorpi che attaccano specifiche proteine dei neutrofili. ASCA: anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae sono proteine spesso presenti nei soggetti con malattie infiammatorie intestinali.</p>
<p>Anticorpi anti-transglutaminasi IgA totali</p>	<p>sono immunoglobuline di tipo IgA evidenziabili in pazienti con Celiachia.</p>
<p>Anticorpi anti-endomisio IgA e IgG (l'endomisio è la componente connettivale del muscolo. Nella celiachia gli anticorpi anti-endomisio non causano danni ma il loro rilevamento aiuta nella diagnosi)</p>	<p>La ricerca degli anticorpi anti-endomisio (EMA) è il test di secondo livello più importante per escludere o confermare la diagnosi di celiachia. Va effettuato in caso di positività degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA.</p>
<p>Calprotectina fecale</p>	<p>Pur non trattandosi di un test diagnostico per IBD questo esame consente di valutare lo stato infiammatorio intestinale. E' indicato in età pediatrica.</p>
<p>Zonulina fecale</p>	<p>Permette di evidenziare un'alterata funzione delle giunzioni cellulari intestinali.</p>
<p>Zonulina sierica</p>	<p>Permette di valutare un'aumentata permeabilità dell'intestino "<i>Leaky Gut Syndrome</i>".</p>
<p>Disbiosi test</p>	<p>Il test dosa nelle urine lo scatolo e l'indicano (metaboliti del triptofano). Permette di identificare le condizioni di eubiosi o di disbiosi.</p>
<p>Ricerca della Candida intestinale</p>	<p>Permette di identificare una disbiosi di tipo fungino.</p>

■ Il Laboratorio nell' infiammazione

Alcuni esami di laboratorio permettono di valutare e monitorare un processo infiammatorio. Fra questi si riconoscono le **proteine di fase acuta positive** (APP+) rappresentate da proteina C reattiva (PCR) e VES, così dette quando presentano un incremento della concentrazione plasmatica di almeno il 25%. Vi sono poi **proteine di fase acuta negative** (APP-), rappresentate da albumina e transferrina, così catalogate quando la loro concentrazione plasmatica diminuisce di almeno il 25%. La diminuzione è legata all'aumento della permeabilità vascolare dovuta alla flogosi che favorisce il passaggio di queste piccole molecole negli spazi extravascolari. Nelle malattie infiammatorie/infettive, obesità, sindrome metabolica, tumori si verifica anche un **incremento del fibrinogeno** che, al contrario, diminuisce in presenza di iperfibrinolisi.

■ **L'Infiammazione cronica di basso grado** può essere diagnosticata determinando la **proteina C reattiva ad alta sensibilità** e **interleuchine pro-infiammatorie**. La prima, in assenza di flogosi evidente, permette di misurare in modo affidabile basse concentrazioni di PCR che rappresenta un indice prognostico sfavorevole per cardiopatia. Le Interleuchine sono citochine che hanno importanza sia nelle malattie infiammatorie che neoplastiche e si correlano con la diagnosi e l'evoluzione clinica di queste affezioni. La famiglia delle interleuchine (IL) si compone di almeno 36 unità che sono prodotte da cellule dell'immunità innata e adattativa. La loro produzione è un evento di breve durata ed autolimitato che si verifica in risposta ad agenti

Citochine

Le citochine sono proteine che si comportano come "parole", ovvero segnali di comunicazione all'interno delle difese immunitarie e fra queste e altri organi.

Sono prodotte da vari tipi di cellule in risposta a stimoli diversi. Vengono distinte in 4 gruppi:

1-famiglia delle Ematopoietine che include fattori di crescita come l'eritropoietina e numerose interleuchine;

2-famiglia delle Interleuchine (da IL-1 a IL-36) e fattori di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor*);

3-famiglia delle Chemochine (esse attraggono cellule infiammatorie e immunitarie nei focolai di infiammazione);

4-interferoni (esercitano azione antivirale).

Interleuchine e chemochine hanno un ruolo fondamentale nei processi infiammatori dell'organismo.

Nella risposta immunitaria si verifica il simultaneo rilascio di citochine pro e antinfiammatorie.

Cellule di tipo diverso possono produrre le stesse citochine che possono manifestare effetti analoghi ed azione sinergica: l'effetto dipende dalle cellule target.

I livelli di citochine infiammatorie hanno un valore prognostico e sono espressione della gravità del quadro patologico.

patogeni o ad un danno cellulare di varia natura. Le citochine si legano a specifici recettori di membrana a livello delle cellule bersaglio con una affinità molto elevata. Le attività biologiche di queste molecole sono spesso pleiotropiche, cioè si manifestano su diversi tipi di cellule, e ridondanti. Esse comunicano alla cellula un'istruzione specifica: lo stimolo a crescere, oppure a differenziarsi, o anche l'ordine di morire (apoptosi). Le citochine possono esprimersi e manifestare la loro azione a livello del sito dove sono state prodotte (*stimolazione autocrina*), oppure su cellule adiacenti (*stimolazione paracrina*). Una volta in circolo possono espletare la loro azione a distanza dal sito di produzione (*stimolazione endocrina*). Le citochine esercitano importanti effetti in numerose malattie infiammatorie, ma il loro preciso ruolo non è sempre chiaramente definito. Possono anche rappresentare markers in grado di caratterizzare o monitorizzare una patologia infiammatoria o neoplastica, valutarne la progressione, o costituire uno specifico bersaglio terapeutico. Citochine quali TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor-alfa*), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33 rivestono un ruolo nelle malattie infiammatorie, infettive, metaboliche, autoimmuni e nella patologia tumorale. Molecole primarie dell'infiammazione sono comunque **TNF-alfa**, **IL-1beta** e **IL-6** che, al pari dei lipopolisaccaridi batterici (**LPS**), sono tra i più potenti attivatori di NF-kB; esse intervengono nel processo infiammatorio secondo la precisa sequenza elencata, a cui segue la produzione di molecole secondarie rappresentate dalle **chemochine** e da **molecole adesive** che richiamano i globuli bianchi. La risposta infiammatoria non si manifesta solo localmente, ma determina una reazione sistemica che viene tuttavia frenata e regolata dalla produzione di citochine antinfiammatorie. Fra queste risulta la IL-10 descritta per la prima volta da Fiorentino nel 1989. Essa è prodotta da quasi tutti i leucociti compresi i macrofagi, le cellule dendritiche, i neutrofili; le cellule T sono comunque i maggiori produttori di questa citochina (*Mantovani, 2020*).

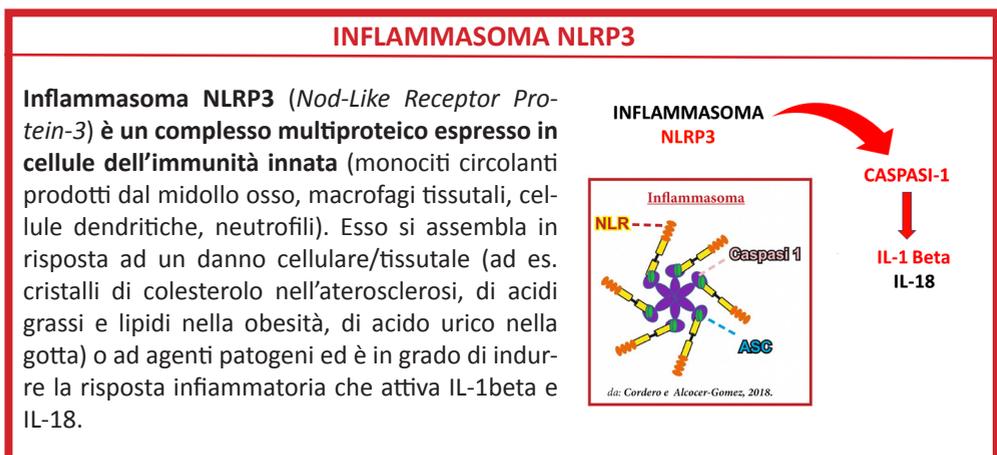
● **TNF-alfa** (*Tumor Necrosis Factor - alfa*) è una citochina descritta per primo da Carswell nel 1975 quale responsabile della necrosi emorragica di alcuni tumori. In seguito lo

studioso Marc Feldmann ha dimostrato che è responsabile del danno articolare da artrite reumatoide, ma anche della demielizzazione infiammatoria del SNC da sclerosi multipla. TNF è prodotto principalmente dai macrofagi ed è un attivatore di NF-κB. La sua scoperta ha aperto la strada alle terapie biologiche per le malattie infiammatorie, infatti anticorpi anti-TNF sono impiegati nella terapia della artrite reumatoide.

● **Interleuchina-1 (IL-1)** è stata scoperta negli anni sessanta. Il nome le è stato attribuito dallo studioso Charles Dinarello per indicare la sua funzione di comunicazione fra i leucociti (*inter-leuco*). Essa è in grado di aumentare la temperatura corporea per azione del segnale a livello del sistema nervoso centrale. Pur essendo capace di amplificare la risposta immunitaria (immunità innata e acquisita) e facilitare l'eliminazione di agenti patogeni, tuttavia quando non ha un freno da parte di altre citochine con azione opposta può dar luogo a malattie autoinfiammatorie. IL-1 esercita un ruolo centrale nelle malattie autoimmuni, nell'infarto e nel cancro. Questa citochina infiammatoria presenta due distinti ligandi (IL-1alfa e IL-1beta) che si legano al recettore IL-1RL1 e inducono una molteplicità di mediatori infiammatori che includono prostaglandine, citochine e chemochine. IL-1alfa è presente costitutivamente nelle cellule endoteliali ed epiteliali. IL-1beta è invece una citochina inducibile espressa primariamente da cellule immunitarie infiammatorie: monociti ematici, macrofagi tissutali, neutrofilo, cellule dendritiche, ma anche cellule epiteliali ed endoteliali. IL-1 si trova anche nei granuli delle piastrine; queste hanno un ruolo centrale nella emostasi (producono tromboclastina, sostanza che determina la loro aggregazione a differenza delle cellule endoteliali che producono l'antiaggregante prostaciclina), ma costituiscono anche una sorta di ponte fra coagulazione e infiammazione. IL-1beta può essere attivata per azione della caspasi-1 (proteasi intracellulare) che richiede l'assemblamento del complesso di proteine intracellulari noto come inflammasoma. Esiste un legame fra infiammazione e malattie cardiovascolari; infatti nel tessuto cardiaco sono

presenti cellule del sistema immunitario (monociti-macrofagi, linfociti T), tanto che citochine come TNF e IL-1, prodotte dai macrofagi, giocano un ruolo importante nella progressione dello scompenso cardiaco. IL-1, in particolare, sostiene il processo infiammatorio legato all'aterosclerosi.

Accade infatti che il colesterolo in eccesso depositato nelle pareti vascolari forma cristalli che stimolano un'immunorisposta infiammatoria che determina l'assemblamento di complessi multiproteici (**Inflammasoma NLRP3**) nel compartimento citosolico delle cellule immunitarie (monociti/macrofagi). Questi complessi attivano la caspasi-1 infiammatoria che, a sua volta, attiva IL-1beta e IL-18. L'importanza dell'IL-1beta nella patologia cardiovascolare, come nei tumori, emerge anche dallo studio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*). Questa ricerca, condotta su oltre 10.000 pazienti, e pubblicata sulla rivista Lancet nel 2017, ha dimostrato che bloccando IL-1 si riducono le complicanze dell'aterosclerosi. Lo stesso studio ha messo in evidenza come i soggetti trattati con un farmaco anti interleuchina-1 (*Canakinumab*) risultano protetti anche da altre malattie infiammatorie quali le artriti e da tumori come il cancro del polmone. Infatti, nei pazienti trattati, è stata osservata una forte riduzione dell'incidenza e della mortalità per questo tipo di neoplasia (*Ridker, 2017*). IL-1beta può essere inibita anche da fitoterapici quali il Curcumin (*Curcuma longa*) per effetto inibitorio diretto dell'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 nei macrofagi.



● **Interleuchina-6 (IL-6)** è una proteina multifunzione coinvolta nella patologia infiammatoria, infettiva, tumorale, ma anche nei processi metabolici dell'organismo. Questa proteina ha destato un particolare interesse in quanto implicata nella cosiddetta “tempesta citochinica” causa delle complicanze multiorgano e polmonari dell' infezione da COVID-19. E' una citochina con attività pro-infiammatoria ed antinfiammatoria. Questo comportamento apparentemente contraddittorio non deve stupire in quanto i fenomeni biologici sono molto più complessi di quanto si possa pensare.

● **IL-6 è una miochina antinfiammatoria:** è stata identificata nel muscolo scheletrico e proposta come miochina antinfiammatoria da Pedersen (2003). Essa regola il metabolismo dei glicidi e dei lipidi e l'omeostasi ossea quando è prodotta in risposta alla contrazione della muscolatura striata. Inoltre stimola la liberazione di citochine antinfiammatorie quali il recettore antagonista di IL-1RA e IL-10 e sopprime TNF-alfa.

● **IL-6 è una citochina pro-infiammatoria:** la fase iniziale dell'infiammazione è dominata dai leucociti neutrofili mentre, successivamente, entrano in gioco i monociti. IL-6 è una citochina essenziale nel cosiddetto *leucocyte switch*.

● **IL-6 è implicata nella patogenesi dell'osteoporosi** stimolando il riassorbimento osseo, in **malattie autoimmuni** (artrite reumatoide, morbo di Crohn, etc.) e nella **progressione tumorale** (mammella, polmone, prostata, linfomi). Nella sepsi i suoi valori si correlano con la gravità del danno.

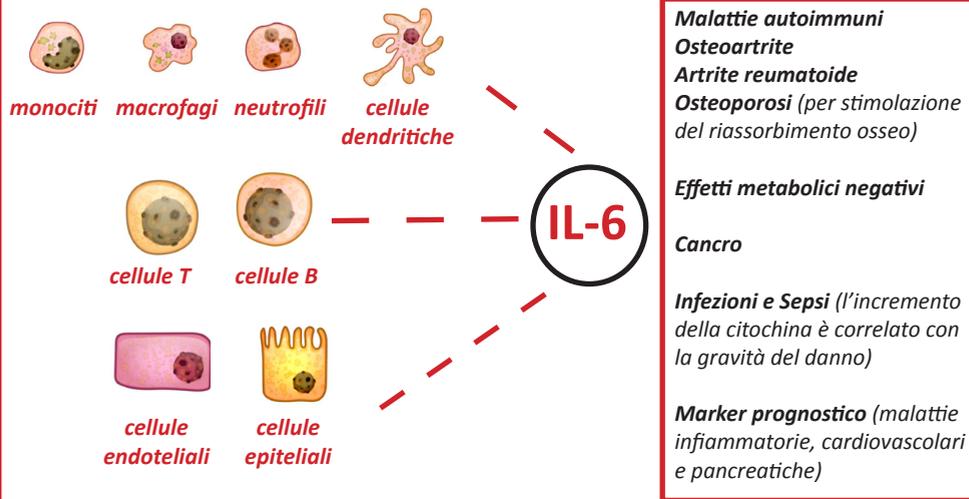


IL-6 : miochina antinfiammatoria

I livelli plasmatici di IL-6 aumentano con l'attività fisica senza essere accompagnati da un incremento di TNF-alfa e di IL-1 come si verifica nelle patologie infiammatorie.

IL-6 partecipa al metabolismo del glucosio e dei lipidi ed esercita attività antinfiammatoria inibendo TNF-alfa, stimolando la sintesi del recettore antagonista di IL-1 (IL-1RA) e la sintesi di IL-10 (Pedersen. Eur J Clin Invest, 2017).

Cellule che esprimono Interleuchina-6 (IL-6) e la sua partecipazione ad eventi patologici e come marker prognostico



da: *Kany et al. Cytokines in inflammatory disease. Molecular Sciences, 2019.*

● **IL-6 è un marker** che esprime il grado di infiammazione in pazienti con infezioni, malattie autoimmuni e nel cancro. La citochina inoltre è un predittore di mortalità nelle malattie pancreatiche e cardiovascolari (*Kany et al., 2019*). Essa infatti promuove la formazione di ateromi, dislipidemia e ipertensione tanto che i livelli plasmatici di questa proteina possono rappresentare un marker predittivo dell'infarto dal momento che la citochina aumenta molto tempo prima della comparsa della manifestazione clinica.

● **IL-6 rappresenta un bersaglio terapeutico nelle malattie infiammatorie, reumatiche, infettive e tumorali.**

L'inibizione di IL-6 e IL-1beta ha un effetto terapeutico in numerose affezioni incluse le infezioni virali e le complicanze da COVID-19. IL-6 e il suo recettore sono inibiti dagli anticorpi monoclonali

IL-6: il segnale classico ed il trans-segnale

IL-6, a seconda dei contesti, può attivare il segnale classico o il trans-segnale.

● **Segnale classico:** IL-6 lega il recettore di membrana IL-6R α nelle cellule che lo esprimono (leucociti, cellule epatiche) e attiva la via antinfiammatoria promuovendo la rigenerazione dei tessuti;

● **Trans-segnale:** IL-6 attiva la via pro-infiammatoria in tutte le cellule che esprimono il recettore gp130 formando un complesso con sIL-6R. Il segnale esercita un ruolo in numerose condizioni patologiche come la sepsi e il cancro (*Kumari et al., 2016*).

Tocilizumab e Siltuximab. Il primo è utilizzato nell'artrite reumatoide e nei pazienti con complicanze polmonari da COVID-19. Il secondo è allo studio in soggetti con carcinomi metastatici (prostata, rene, ovaio). Anche composti naturali come il curcumin (Curcuma longa) inibiscono IL-6.

● **IL-8** ha un ruolo nel reclutamento, migrazione e degranolazione dei neutrofilii nei siti di infezione e come promotore dell'angiogenesi.

● **IL-18** è una citochina proinfiammatoria strutturalmente simile a IL-1beta che risulta importante nei processi infiammatori, nella sindrome metabolica, nell'arteriosclerosi e nel cancro. La produzione di IL-18 da parte dei macrofagi, stimolata da TNF-alfa e IL-1beta, ha un ruolo nella progressione della placca arteriosclerotica la cui formazione è dovuta alla penetrazione dei monociti nella parete arteriosa dove si differenziano in macrofagi. I livelli di IL-18 si riducono con il regime dietetico e l'attività fisica.

● **Complemento** è un complesso sistema composto da circa 30 proteine circolanti presenti in tutti i fluidi organici o legate alla membrana cellulare. Esse sono catalogate con la lettera C seguita da un numero. Il termine Complemento sta ad indicare la sua azione di completamento della risposta immunitaria. In condizioni fisiologiche il sistema Complemento è presente nel sangue allo stato inattivo ma è sempre pronto ad entrare in azione agendo come cascata enzimatica. Esso rappresenta un meccanismo di difesa dell'organismo con un duplice ruolo: il reclutamento e riconoscimento dei patogeni da parte dei leucociti e la produzione di molecole che colpiscono direttamente le cellule bersaglio determinandone la morte. Difetti genetici del Complemento sono associati a malattie infettive e infiammatorie. Sono state accertate anche funzioni fisiologiche (il controllo dell'emopoiesi, lo sviluppo osseo e vascolare, la rigenerazione epatica) e patologiche (malattie neurodegenerative e la progressione neoplastica). Il **Complemento totale** aumenta nei processi infiammatori, infettivi, nelle malattie reumatiche e autoimmuni mentre diminuisce nella patologia epatica acuta, nelle nefropatie acute e croniche. Le **frazioni C3 e C4** si riducono nelle infezioni, collagenopatie, glomerulonefriti.

PROTEINE INFIAMMATORIE

Proteine di fase acuta positive (APP +)	<p>PCR (Proteina C Reattiva): è una globulina prodotta principalmente dal fegato per azione di citochine infiammatorie come IL-6. E' una componente della risposta immunitaria innata che aumenta dopo poche ore da una infezione. E' il marker di infiammazione più utilizzato in quanto permette di valutare l'entità di una risposta infiammatoria ma anche l'efficacia di una terapia. E' anche un marker di rischio cardiovascolare.</p> <p>VES (Velocità di eritrosedimentazione): è la velocità con cui la parte corpuscolata del sangue (Globuli rossi) tende a sedimentare in provetta. Le proteine dell'infiammazione avendo carica negativa tendono a neutralizzare le cariche positive dei GR e a formare piccoli ammassi che sedimentano. E' un indice aspecifico di infiammazione.</p> <p>PCR, VES e PV (Viscosità Plasmatica) sono stati valutati come markers infiammatori per la diagnosi di cancro. Anche se il rischio di neoplasia aumenta con la positività di questi esami non è consigliabile il loro impiego per questo scopo. Solo nel mieloma VES e PV risultano utili come esami di base (Watson et al., 2019). La viscosità ematica (resistenza allo scorrimento del sangue nei vasi sanguigni) aumenta con l'aumentare dell'ematocrito e con l'incremento della concentrazione di IgM e IgA per l'elevata tendenza all'aggregazione e alla formazione di macromolecole. PV aumenta nelle malattie ematopoietiche (policitemia, mieloma, alcune leucemie).</p>
Proteine di fase acuta negative (APP -)	<p>Albumina e Transferrina: sono proteine di fase acuta. Esse diminuiscono nel plasma in presenza di processi infiammatori.</p> <p><i>(l'elettroforesi sieroproteica oltre ad evidenziare una diminuzione dell'albumina fa rilevare un aumento delle alfa-1 ed alfa-2 globuline ed una diminuzione delle gammaglobuline che invece aumentano nell'infiammazione cronica)</i></p>
Fibrinogeno	E' una proteina infiammatoria di fase acuta di origine epatica; essa favorisce la coagulazione e la riparazione dei tessuti. Elevati valori plasmatici di questa molecola sono un fattore di rischio di patologia cardiovascolare. Aumenta nel diabete mellito, nella necrosi tissutale, nei tumori. Diminuisce in presenza di iperfibrinolisi.
PCR ad alta sensibilità (hs-CRP= high sensitivity C-Reactive Protein)	Permette di rilevare basse concentrazioni di PCR in assenza di segni evidenti di infiammazione. E' un indice prognostico di cardiopatia.
Complementemia	Il Complemento totale aumenta nei processi infiammatori, infettivi, nelle malattie reumatiche e autoimmuni.
Altre indagini	Recenti trials clinici hanno messo in evidenza il ruolo della Ferritina (proteina regolatrice dell'omeostasi del ferro endocellulare) come biomarker di infiammazione silente. Piastrinosi è stata osservata nei disordini infiammatori di tipo reumatologico.

PRINCIPALI INTERLEUCHINE PRO-INFIAMMATORIE

IL-1b IL-18	IL-1b è una citochina che ha un ruolo nelle malattie autoimmuni, cardiache e nel cancro. IL-18 , strutturalmente simile a IL-1b, ha un ruolo anche nella sindrome metabolica e nell'arteriosclerosi.
IL-6	IL-6 è una citochina multifunzione coinvolta nella patologia infiammatoria, infettiva, tumorale, ma anche nei processi metabolici. E' un marker nelle infezioni, malattie autoimmuni, cancro.
IL-8	IL-8 ha funzioni chemotattiche primariamente dei neutrofili (stimola la migrazione e la fagocitosi) ed è un potente promotore dell'angiogenesi.
TNF-alfa	Aumenta nella riacutizzazione delle manifestazioni articolari dell'artrite reumatoide. Contribuisce alla demielinizzazione del SNC da sclerosi multipla ed aumenta nelle fasi di riacutizzazione.

■ Il Laboratorio nell' infiammazione reumatologica

Gli esami di laboratorio sono generalmente insufficienti per porre diagnosi in reumatologia in quanto gravati da falsi positivi e falsi negativi. L' orientamento diagnostico si fonda soprattutto su una accurata raccolta dell'anamnesi, la valutazione delle modalità di comparsa e della sede delle manifestazioni infiammatorie, l'esame obiettivo correlati da esami di laboratorio di routine. Le indagini possono essere distinte in:

a) **indici aspecifici di flogosi:** sono rappresentati dalle già citate VES e PCR. Quest'ultima, in condizioni di infiammazione, aumenta in breve tempo e assume valori elevati. Il suo ritorno alla norma avviene altrettanto rapidamente quando il processo infiammatorio si spegne. Livelli elevati della PCR sono associati a progressione.

b) **indagini diagnostiche:** sono rappresentate dai Fattori reumatoidi, da anticorpi-anticitrullina, anti-nucleo (ANA), anti dsDNA, anti-ENA, anti-fosfolipidi, anti-citoplasma dei neutrofili.

Indagini Diagnostiche in reumatologia	
Fattore reumatoide - RF-IgM (<i>Rheumatoid Factor -IGM</i>) (anticorpi diretti verso la porzione Fc delle IgG)	I fattori reumatoidi sono immunoglobuline che rappresentano un marcatore importante di artrite reumatoide, anche se aspecifico. L'esame risulta positivo in alta percentuale di casi e il suo valore è correlato con la gravità della malattia.
Anticorpi anticitrullina - ACPA (<i>Anti Citrullinated Protein Antibodies</i>) (l'aminoacido citrullina si produce durante i normali processi apoptotici)	l' esame ha un elevato valore diagnostico per l'artrite reumatoide ed è correlato con la gravità della malattia.
Anticorpi anti nucleo (ANA) (<i>Anti Nuclear Antibodies</i>)	la ricerca degli ANA rappresenta un' indagine di primo livello per la diagnosi di molte malattie autoimmuni sistemiche (ad es. lupus eritematoso).
Anticorpi anti-dsDNA (<i>double stranded DNA</i>)	la positività di questo esame è specifica per la diagnosi di lupus eritematoso sistemico.
Anticorpi anti ENA (<i>Extractable Nuclear Antigens</i>)	in caso di positività degli ANA questi anticorpi permettono una correlazione con differenti forme di connettivite (sindrome di Sjogren, sclerosi sistemica, Lupus eritematoso sistemico, altre).
Anticorpi anti-fosfolipidi	la positività di questi anticorpi può associarsi a diatesi trombotica.
Anticorpi anti-citoplasma dei granulociti neutrofili (ANCA)	questi anticorpi si associano ad alcune vasculiti.

Altre indagini sono rappresentate da: complementemia, uricemia, enzimi muscolari, titolo antistreptolisinico, crioglobuline, tipizzazione HLA, esame del liquido sinoviale. Moderata anemia, piastrinosi, diminuzione dell'albuminemia, aumento di alfa-2 e gammaglobuline sono spesso presenti nelle flogosi croniche.

altre Indagini Diagnostiche in reumatologia	
Complementemia	bassi livelli dei fattori C3 e C4 possono essere espressione di patologie reumatiche: lupus eritematoso sistemico, vasculiti.
Uricemia	l'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine. l'iperuricemia rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo della gotta.
enzimi muscolari: creatin-fosfochinasi (CPK), aldolasi, mioglobina, transaminasi, latticodeidrogenasi.	la loro determinazione risulta utile per lo studio delle miopatie infiammatorie (ad es. dermatopolimiosite) in cui è presente una sofferenza dei miociti. La CPK è l'enzima più frequentemente aumentato in corso di miosite.
Titolo antistreptolisinico (TAS)	esprime la concentrazione di anticorpi anti-streptolisina presenti nel siero. Essi aumentano in presenza di un' infezione da streptococco e raggiungono il picco dopo alcune settimane. Un test positivo tuttavia non è sinonimo di malattia reumatica.
Tipizzazione HLA	è la caratterizzazione dell'assetto genetico di antigeni appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità associato alla risposta immunitaria del paziente. Rappresenta un esame di secondo livello.
Crioglobuline (proteine anomale circolanti che legandosi e precipitando possono occludere piccoli vasi, specie alle estremità, quando sono esposte al freddo)	sono spesso positive nelle vasculiti associate a malattie linfoproliferative, lupus, artrite reumatoide.
esame del liquido sinoviale (il liquido sinoviale è un ultrafiltrato del plasma con l'aggiunta di acido ialuronico che gli conferisce proprietà visco-elastiche)	è un esame atto a valutare gli aspetti macroscopici, citologici, la presenza di microcristalli (cristalli di gotta, di pirofosfato di calcio, etc.) e di microrganismi.

c) esami per il monitoraggio delle terapie permettono di valutare possibili effetti iatrogeni sull'apparato ematopoietico, fegato e rene. Indagini da eseguire periodicamente comprendono: emocromo con formula, gamma-GT, transaminasi, bilirubinemia, fosfatasi alcalina, creatininemia, esame delle urine.

Sono causa di poliartrite infiammatoria l'artrite reumatoide, le

artriti virali e batteriche (febbre reumatica dopo infezione da streptococco), il lupus eritematoso sistemico, l'artrite psoriasica, il reumatismo palindromico (attacchi ricorrenti di artrite acuta simmetrica: mani, polsi, ginocchia), l'artrite gottosa, malattie autoinfiammatorie ricorrenti non da autoanticorpi.

Nel complesso e variegato capitolo delle malattie reumatologiche i disturbi muscolo-scheletrici possono associarsi a malattie infiammatorie dell'intestino (MICI) o a patologia neoplastica.

■ **Entero-artrite:** le MICI si associano con elevata frequenza a manifestazioni a carico di altri distretti (regione oculare, vie biliari, cute e mucose, sistema muscolo scheletrico). Le manifestazioni scheletriche sono quelle di maggior riscontro e vengono definite con il termine di artrite enteropatica o enteroartrite pauci o poliarticolare; essa può precedere la sintomatologia intestinale. Oltre alle spondiloartriti sono possibili anche tenosinoviti. Il decorso di queste forme può essere indipendente dalla malattia intestinale (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa). Da un punto di vista patogenetico vi è tuttavia una stretta correlazione fra flogosi intestinale ed artrite enteropatica (“*asse intestino-sinovia*”) tanto che in questi pazienti sono state documentate modificazioni del profilo citochinico e l'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB (Galuppi et al., 2019). Nei pazienti con rettocolite ulcerosa si può avere la positività degli anticorpi p-ANCA, mentre nel morbo di Crohn sono presenti anticorpi anti-Saccaromyces cerevisiae (ASCA) a titoli elevati. Infine il dosaggio della calprotectina fecale può risultare positivo in presenza di flogosi intestinale.

■ **Patologia articolare neoplastica:** le neoplasie, anche se raramente, possono svilupparsi a carico di strutture articolari (ad es. sarcoma sinoviale) ed hanno un elevato grado di mortalità. Si possono avere anche neoplasie metastatiche (polmone, mammella) in genere monoarticolari (ginocchio) o in corso di leucemie e linfomi. Infine sono possibili sindromi paraneoplastiche di interesse reumatologico fra cui le dermato-polimiositi, poliartriti, polimialgia reumatica, vasculiti, attacchi di gotta secondaria in presenza di disturbi mieloproliferativi, miopatie infiammatorie idiopatiche dell'adulto.

■ Il Laboratorio nello stress ossidativo

I Radicali liberi comprendono specie ossigenoreattive (ROS) e nitroreattive (RNS). Essi sono in grado di danneggiare molecole organiche (lipidi, carboidrati, proteine e polinucleotidi) ed alterare l'equilibrio redox, fra ossidanti ed antiossidanti, che ha importanza nella preservazione della normale funzione cellulare.

La principale sorgente di specie ossigeno reattive è rappresentata dai mitocondri. ROS sono i radicali liberi più studiati e conosciuti in quanto in grado di modulare l'espressione di numerosi geni attraverso la regolazione dei fattori di trascrizione Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) e NF-kB (*Nuclear Factor-kB*). Il primo è in grado di attivare la trascrizione di centinaia di geni molti dei quali hanno funzioni citoprotettive esercitando funzioni antiossidanti. Il secondo ha un ruolo importante nell'infiammazione e nella carcinogenesi (vedi approfondimenti).

Lo **stress ossidativo** è il risultato di uno squilibrio tra la formazione di specie ossigenoreattive (ROS), composti enzimatici antiossidanti e non. Esso è oggi considerato il fattore più importante dell'invecchiamento (*aging*) e delle patologie ad esso associate.

I **sistemi antiossidanti enzimatici** più noti comprendono gli enzimi superossido-dismutasi (SOD), catalasi, glutatione-perossidasi.

Le **molecole non enzimatiche** includono glutatione, vitamine A, C, E, Coenzima Q10, selenio, altri.

L'identificazione di markers attendibili dello stress ossidativo rappresenta il punto focale di molti studi tanto che numerose molecole sono state proposte e per alcune di esse esiste un consenso nella validazione, standardizzazione e riproducibilità (Marrocco *et al.*, 2017).

Fra gli esami impiegati risultano:

a) **ROS test** (*Reactive Oxygen Species*): il test, denominato anche d-ROMs, sfrutta la capacità dei radicali liberi di formare nel plasma dei derivati (idroperossidi) dotati di alta reattività chimica ed alto potere ossidante. Essi con particolari reagenti sviluppano un complesso colorato misurabile con fotometria. I valori di riferimento, espressi in unità convenzionali (UC), variano da 250 a 320;

b) **BAP test** (*Biological Antioxidant Potential*) è in grado di determinare il potenziale biologico antiossidante dell'organismo. E' un test fotometrico che stima la concentrazione ematica di sostanze antiossidanti (acido urico, bilirubina, colesterolo, vitamine C e E, proteine) come agenti capaci di ridurre il ferro dalla forma ferrica a quella ferrosa. Il test è in grado di fornire una misurazione globale di molti antiossidanti ma non la concentrazione degli stessi presi singolarmente. La presenza di bassi valori del test (< 2200 micromoli/L) sono indicativi di una condizione di stress ossidativo. Il test è in grado di valutare l'efficacia della barriera antiossidante, globalmente considerata, nei confronti dei radicali liberi. Facilita l'identificazione di stati nutrizionali inadeguati e permette di valutare l'efficacia di supplementazioni farmacologiche con azione antiossidante;

c) **Superossido-dismutasi** (SOD): la SOD fa parte della prima linea di difesa antiossidante in quanto è in grado di eliminare l'anione superossido. Pazienti con malattia di Crohn, durante la fase attiva dell'affezione, presentano un incremento della SOD che torna a valori normali nella fase di remissione (*Iborra et al., 2011*);

d) **Glutatione-perossidasi**: il glutatione è un tripeptide composto da acido glutammico, glicina e cisteina. Esso deriva dalla via metabolica della cisteina ed è in grado di proteggere la cellula reagendo direttamente con i radicali liberi (reazione non enzimatica) ma è anche il substrato dell'enzima glutatione-perossidasi capace di ridurre idroperossidi e perossidi (perossido di idrogeno) ad acqua e alcoli. La glutatione-perossidasi è presente nel citoplasma cellulare di quasi tutti i mammiferi. L'analisi eseguita su un campione ematico con metodo enzimatico colorimetrico misura la concentrazione dei due enzimi con attività antiossidante e consente di monitorare la capacità dell'organismo di contrastare i danni da radicali liberi;

e) **Guanosina deossidata** (8-idrossi-2-deossiguanosina): la deossiguanosina è un costituente del DNA; se ossidata si trasforma in 2-deossiguanosina e viene eliminata con le urine.

L'analisi effettuata su un campione di urina con metodo immuno-

enzimatico evidenzia il danno ossidativo estremo, in grado di alterare, oltre alla membrana cellulare e quella nucleare, anche gli acidi nucleici;

f) **LDL Colesterolo Ossidato**: LDL ossidate sono lipoproteine sottoposte a processi di ossidazione a causa di una elevata presenza di radicali liberi in circolo. Nelle LDL ossidate, il colesterolo è esterificato con acidi grassi modificati da processi di perossidazione (formazione di specie radicalica di natura lipidica). Le LDL ossidate, e quindi modificate, non potendo più interagire con il proprio recettore sono accumulate nei macrofagi che diventano “cellule schiumose” e contribuiscono alla deposizione del colesterolo nella parete vasale. Esse inoltre stimolano la formazione di anticorpi specifici: i complessi anticorpo-LDL ossidate favoriscono la progressione della lesione aterosclerotica.

Le LDL ossidate svolgono un ruolo di primo piano nell'insorgenza della placca aterosclerotica insieme ad altri fattori quali ipertensione arteriosa, sovrappeso/obesità, diabete, fumo. Il loro dosaggio viene effettuato su un campione ematico;

g) **Omega screening** è un test che permette la misurazione ed il monitoraggio dell'equilibrio tra acido arachidonico rispetto all'acido eicosapentenoico (EPA) e all'acido docosaesaenoico (DHA). Il primo è il principale acido grasso omega-6 che porta alla formazione di eicosanoidi ad attività pro-infiammatoria, mentre i secondi sono i principali acidi grassi omega-3 con attività antiossidante e antinfiammatoria. Questo test è un marker di benessere atto ad evidenziare la capacità antiossidante dell'organismo ed il grado di infiammazione latente;

h) **Selenio** è un oligoelemento con attività antiossidante che risulta importante per il metabolismo degli ormoni tiroidei. Il composto insieme al glutatione forma l'enzima glutatione perossidasi (vedi sopra) che è attivo nel ridurre lo stress ossidativo.

STRESS OSSIDATIVO: ESAMI	
<p>Esami di 1° livello (sono esami da proporre come una sorta di check-up metabolico, anche per soggetti in buona salute; ma, in particolare, nei casi con diabete, dislipidemia, patologia cardiovascolare, in trattamento con estrogeni, etc.)</p>	<p>ROS test (radicali liberi) BAP Test (Potenziale biologico antiossidante)</p>
<p>Esami di 2° livello</p>	<p>Superossido-dismutasi (SOD) Glutazione-perossidasi Guanosina-deossidata LDL Colesterolo ossidato</p>
<p>Esami accessori</p>	<p>Omega screening Selenio plasmatico</p>

■ **L'infiammazione cronica nel microambiente tumorale**

Le cellule infiammatorie sono una componente importante del microambiente tumorale dei tumori solidi che, per questo motivo, esercita un ruolo di primo piano nella progressione neoplastica.

Il microambiente è una nicchia ecologica, una complessa network, caratterizzata da cellule tumorali, cellule stromali totipotenti/cellule staminali mesenchimali, fibroblasti, vasi sanguigni precursori delle cellule endoteliali, cellule mesenchimali contrattili che circondano le cellule endoteliali (periciti), cellule immunitarie (macrofagi, cellule T ed NK), citochine infiammatorie (interleuchine), specie reattive (RONS= *Reactive Oxygen and Nitrogen Species*). I macrofagi sono una componente fondamentale del microambiente infiammatorio. Le relazioni fra le varie componenti sono mantenute da microRNA non codificanti.

Macrofagi e Fibroblasti, una volta attivati rispettivamente a TAM (*Tumour Associated Macrophage*) e CAF (*Cancer Associated Fibroblast*), concorrono alla progressione tumorale e all'acquisizione di resistenza alle cure rilasciando fattori di crescita, citochine (IL-1beta, IL-6, TGF-beta), chemochine, enzimi e metalloproteinasi degradanti la matrice. Più elevato è il numero dei macrofagi presenti nel microambiente tumorale peggiore è l'andamento clinico della

malattia. Per la IL-1 beta è stato ipotizzato un ruolo nell'invasività, progressione e nelle metastasi tumorali come desunto dallo studio CANTOS, citato in precedenza. Nel microambiente tumorale sono presenti anche alti livelli di IL-6 che è prodotta non solo dalle cellule immunitarie, ma anche da cellule neoplastiche. Essa presenta valori elevati nel siero e nei tessuti di numerosi tumori maligni (cancro del colon-retto, mammella, prostata, ovaio, pancreas, polmone, rene, cervice uterina, mieloma multiplo) nei quali è associata ad una prognosi peggiore (*Kumari et al., 2016*).

Citochine prodotte da cellule immunocompetenti presenti nel microambiente tumorale, o anche dalle stesse cellule maligne, possono essere causa dell'evoluzione sfavorevole della neoplasia. Inoltre citochine possono essere responsabili di sindromi paraneoplastiche con sintomatologia a carico di qualsiasi organo o sistema. Ne consegue l'importanza del controllo dell'infiammazione cronica in presenza di una malattia neoplastica e dell'identificazione di target molecolari nel microambiente tumorale come innovativa linea di indirizzo per la prevenzione e la terapia del cancro.

ESAMI CLINICI E DI LABORATORIO

SINDROME METABOLICA		ESAMI INTEGRATIVI	
Pressione arteriosa, Girovita, BMI		Elettroliti sierici (Na,K,Ca)	241, 242 244
Glicemia a digiuno	200	Proteinuria (urine delle 24 ore)	262
Glicemia post prandiale	201	Microalbuminuria	259
Glicosuria	206		
Emoglobina glicata (HbA1c)	205	Elettroforesi sieroproteica	260
Colesterolo HDL	325	Gamma-GT <i>(Gamma glutamil transferasi)</i>	285
Trigliceridi	323	ALT (GPT) <i>(Alanina aminotransferasi)</i>	2901
Rapporto Trigliceridi/HDL		AST (GOT) <i>(Aspartato aminotransferasi)</i>	2900
Esame urine	400	Bilirubinemia frazionata	281
Colesterolo Totale	320	Bilirubinemia totale	280
Colesterolo LDL	326	Omocisteina	6301
Azotemia	210	Insulinemia	652
Creatininemia	220	Ferritina	663
Emocromo	0014	Indice Homa <i>(insulinoresistenza)</i>	1039
Uricemia	230	TSH <i>(Thyroid Stimulating Hormone)</i>	614
INFIAMMAZIONE: indici			
PCR <i>(Proteina C reattiva)</i>	101	IL-1b	850
VES <i>(Velocità di eritrosedimentazione)</i>	010	IL-6	430
Fibrinogeno	020	TNF-alfa	6305
PCR ad alta sensibilità	1010	Complementemia	1200
Albumina	2602	C1= 1201 - C3=1209 - C4=12099	
Transferrina	332	Piastrine	004
STRESS OSSIDATIVO			
ROS <i>(Radicali liberi) test</i>	639	BAP test (potenziale biologico antiossidante)	6392
Superossido-dismutasi	648	Glutazione-perossidasi	6615
Guanosina deossidata	6197	LDL Colesterolo ossidato	6216
Omega screening	4035	Selenio plasmatico	757
<i>(I codici numerici sono desunti dal catalogo "Synlab")</i>			

**MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL' INTESTINO (MICI)
CELIACHIA**

PCR (Proteina C reattiva)	101	Anticorpi anti endomisio IgA	154
VES	010	Anticorpi anti endomisio IgG	1541
Calprotectina fecale	843	Zonulina fecale	1384
ANCA (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili)	1354	Zonulina sierica	1383
Anticorpi anti Gliadina (AGA) IgA	1112	Disbiosi test	8921
Anticorpi anti Gliadina (AGA) IgG	111	Intolleranza al Glutine	7F79
Candida albicans intestinale	6m5		

MALATTIE INFIAMMATORIE REUMATOLOGICHE

Fattore reumatoide	102	Complemento C4	12099
Anticorpi anticitrullina	395	Uricemia	230
Anticorpi anti nucleo (ANA)	1330	Creatin-fosfochinasi (CPK)	301
Anticorpi anti-dsDNA	6228	Titolo antistreptolisinico (TAS)	100
Anticorpi anti ENA	13120	Crioglobuline	142
Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)	1354	Tipizzazione HLA	8921
Complemento C3	1209	Esame del liquido sinoviale	549

Approfondimenti

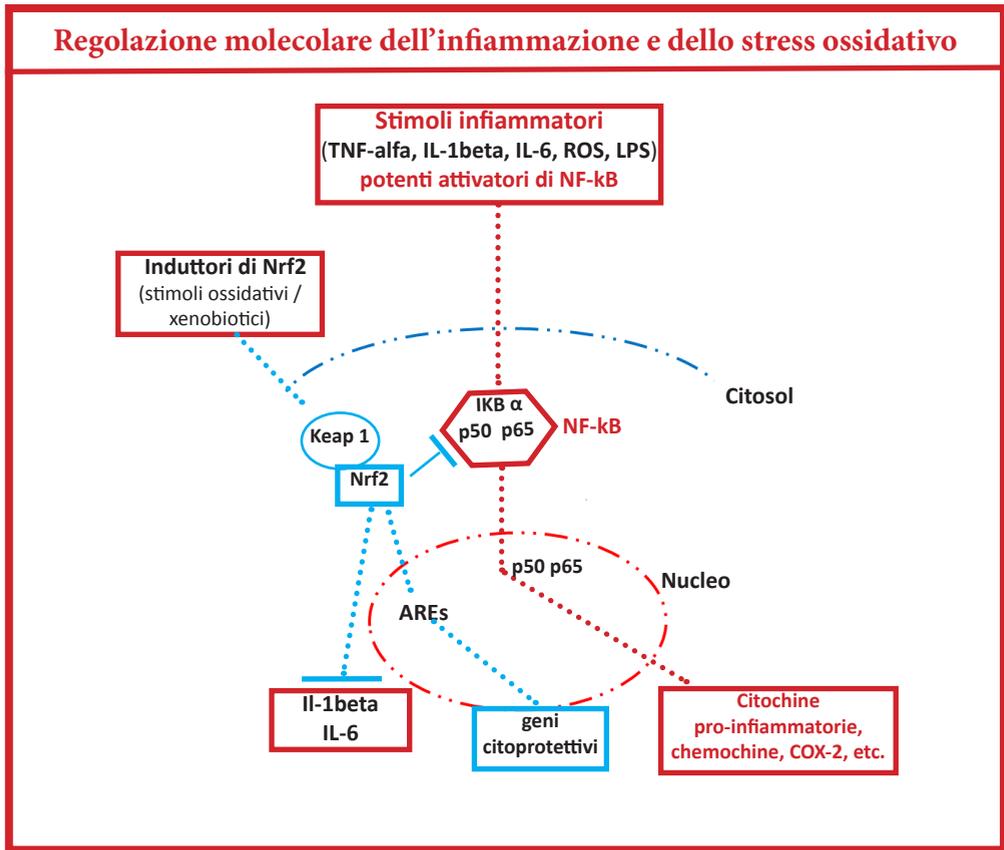
“Nrf2 e NF-kB nella regolazione dell’infiammazione e dello stress ossidativo”

● **Nrf2** (Nuclear factor erythroid-2 related factor-2) è un fattore di trascrizione regolatore centrale del sistema di difesa cellulare antiossidante. Esso è un mediatore delle risposte trascrizionali in presenza di stimoli ossidativi e xenobiotici. Una volta attivato trasloca nel nucleo cellulare e a questo livello si lega ad una sequenza di DNA denominata **AREs** (Antioxidant Response Elements = elementi della risposta antiossidante)¹ e attiva la trascrizione di centinaia di geni antiossidanti, detossificanti e con funzioni citoprotettive. Inoltre ha attività antinfiammatoria per inibizione del fattore di trascrizione NF-kB, di citochine (IL-1 beta, IL-6), chemochine, ciclossigenasi (COX-2), molecole di adesione, iNOS. Il regolatore chiave dell’attività di Nrf2, in risposta a sollecitazioni ossidative/xenobiotiche, è rappresentato dalla proteina **Keap1** (Kelch-like-associated protein-1) che interagisce con Nrf2 e induce la sua ubiquitinazione e degradazione nel citoplasma. A questo livello Nrf2 può anche regolare direttamente la via di segnale NF-kB con un meccanismo redox-sensibile. Sebbene le pathways Nrf2/KEAP1 rappresentino uno dei più importanti meccanismi di difesa cellulare, la loro disfunzione è causa di infiammazione e di numerosi eventi patologici. Inoltre l’attivazione aberrante e l’accumulo di Nrf2 rappresentano un evento comune in molti tumori e si associano a progressione ed a prognosi sfavorevole (Panieri e Saso, 2019; Wang e Perez, 2020).

● **NF-kB** (Nuclear Factor-kappaB) è un fattore di trascrizione dimerico che ha un ruolo primario nel regolare la risposta immunitaria, nell’infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro.

(1) **AREs** hanno un ruolo nell’omeostasi redox e regolano l’espressione di una numerosa varietà di geni citoprotettivi come gli enzimi antiossidanti, enzimi per la sintesi del glutatone e di altre proteine antiossidanti quali HO-1 (Heme Oxygenase-1). Quest’ultima esercita essa stessa una azione antinfiammatoria modulando la via di segnale NF-kB, direttamente o indirettamente, aumentando i livelli di monossido di carbonio (CO), bilirubina etc. e di enzimi disintossicanti che attivano il metabolismo e la neutralizzazione e rimozione delle ROS.

Regolazione molecolare dell'infiammazione e dello stress ossidativo



p50-p65 è il dimero funzionalmente attivo di NF-kB. In assenza di segnali appropriati NF-kB è sequestrato nel citoplasma cellulare, in forma quiescente, inattiva, a formare un complesso con inibitori kB (IKB) che bloccano la sua traslocazione nucleare. Numerose citochine pro-infiammatorie come TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, ROS, il lipopolisaccaride LPS sono potenti attivatori cellulari di NF-kB. Una volta attivato p50-p65 trasloca nel nucleo dove si lega con il DNA cellulare e dà luogo alla trascrizione di centinaia di prodotti genici (citochine pro-infiammatorie, chemochine, molecole di adesione, enzimi quali ciclossigenasi COX-2, iNOS), etc.

L'iperattivazione di NF-kB è collegata a numerose malattie infiammatorie (artrite reumatoide, IBD, asma, etc) ed anche a patologia tumorale. NF-kB è iperespresso e costitutivamente attivato in numerosi tumori maligni ed è responsabile della progressione neoplastica.

In presenza di stimoli infiammatori la rapida attivazione di NF-κB induce un altrettanto rapido incremento dell'attività dei mitocondri e dell'espressione dell'enzima NADPH ossidasi. Sono questi i principali meccanismi mediante i quali le cellule producono specie reattive dell'ossigeno (ROS) e sono responsabili del collegamento molecolare fra NF-κB e Nrf2.

BIBLIOGRAFIA

- Antonozzi e Gulletta.** Medicina di laboratorio. Ed. Piccini, 2019.
- Balkwill e Mantovani.** Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet, 2001.
- Balkwill e Mantovani.** Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Seminars in Cancer Biology, 2012.
- Benelli e Gavazzi.** Curcuma e Curcuminoidi (...). Ed. Partner-Graf S.R.L., 2017.
- Benelli R.** Immunoncologia e Immunoterapia oncologica. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2017.
- Benelli R.** Gli inflammasomi. Ed. LILT-Prato, 2019.
- Brigo B.** Esami medici. Ed. Tecniche nuove, 2010.
- Chelombitko.** Role of ROS in inflammation. Moscow University Bulletin, 2018.
- Chiurchiù e Maccarrone.** I radicali liberi e la loro rilevanza in biomedicina. Ed. Piccin, 2016.
- Conti et al.** Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (...). J Biol Regul Homeost Agents, 2020.
- Cordero e Alcocer-Gómez.** Inflammasomes: clinical and therapeutic implications (...). Ed. Springer, 2018.
- Esmailbeig e Ghaderi.** IL-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases. Eur Cytokine Netw, 2017.
- Ferraccioli G.** Reumatologia. Ed. EdiSES, 2019.
- Galimberti D. et al.** Medicina dell'aging e dell'anti-aging. Ed. Edra, 2016.
- Galuppi et al.** Enteroartriti. In: Ferraccioli. Reumatologia. Ed. EdiSES 2019.
- Ghandadi e Sahebkar.** Curcumin: an effective inhibitor of Il-6. Curr Pharm Des, 2017.
- Hashizume et al.** Tocilizumab. A humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis (...). Int Rev Immunol, 2014.
- Iborra et al.** Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn disease Biochem. Soc. Trans., 2011.
- Kany et al.** Cytokines in inflammatory disease. Molecular Sciences, 2019.
- Kumari et al.** Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic

resistance. *Tumor Biol*, 2016.

Litmanovich et al. The role of IL-1 in the pathogenesis of cancer(...). *Oncol Ther*, 2018.

Mantovani et al. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy. *Immunol Rev*, 2018.

Mantovani A. *Il fuoco interiore*. Ed. Mondadori, 2020.

Marrocco et al. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.

Ministero della Salute. *Prevenzione delle malattie cerebrovascolari lungo il corso della vita*. Ed. 2019.

Ohlsson et al. Higher levels of serum Zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, Than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci.*, 2017.

Panieri e Saso. Potential applications of NRF2 inhibitors in cancer therapy. *Oxidative Med and Cell Longevity*, 2019.

Pedersen B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*, 2017.

Pigoli G. *Il laboratorio in tasca*. Ed. Edra, 2018.

Ridker P.M. Effect of IL-1 beta inhibition with Canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis (...). *Lancet*, 2017.

Scheller et al. IL-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scandinavian J Immunol*, 2006.

Sturgeon et al. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 2016.

Tilg et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews*, 2020.

Troseid e Arnesen. The role of IL-18 in the metabolic syndrome. *Cardiovascular diabetology*, 2010.

Trotta e Govoni. *Reumatologia*. EdiSES Università S.r.l. Napoli, 2020.

Wang e Perez. Molecular mechanisms of Nrf2 in inflammation (...). In: *Huai Deng. Nrf2 and its modulation in inflammation*. Ed. Springer, 2020.

Watson et al. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care (...). *BJC*, 2019.

Yin et al. Curcumin suppresses IL-1beta secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*, 2018.



Hanno collaborato alla pubblicazione:

Elena Cecchi (Biologa), **Costanza Fatighenti** e **Benedetta Marchesini**
(Infermiere - LILT Sezione di Prato)

Prato, 21 Luglio 2020

*Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato
scaricabile dal sito www.legatumoriprato.it*





LILT
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere
SEZIONE DI PRATO
Via Giuseppe Cesare, 363
Tel. 0574-672756