

Inflammation & Immunity

B L O O D T E S T

Analisi IL-6, IL-1 β , TNF- α

NOME

Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO

Centro Prova



in collaborazione con





I N D I C E

Introduzione	pag. 3
Il test	pag. 4
Citochine esaminate	pag. 5
Interpretazione dei risultati	pag. 6
Risultati	pag. 7
Suggerimenti nutrizionali	pag. 8
Integrazione consigliata	pag. 9
Approfondimenti scientifici	pag. 10
Le citochine	pag. 11
Perché analizzare IL-6, IL-1 β , TNF- α	
Interleuchina 6	pag. 12
Interleuchina 1 β	pag. 13
TNF α	pag. 14
Rapporto fra le citochine	pag. 15
Bibliografia	pag. 16

INTRODUZIONE

Il ruolo della medicina è profondamente cambiato e si sta orientando sempre più verso la prevenzione delle malattie per il mantenimento di uno stato di benessere.

Tutte le situazioni che affrontiamo quotidianamente, infatti, sollecitano il nostro organismo e stimolano risposte, alcune sono immediate ed evidenti, mentre altre, più profonde, sono il risultato del complesso sistema del nostro metabolismo.

Il cibo di cui ci nutriamo, le emozioni che viviamo, il riposo e l'attività fisica che ci concediamo, ma anche le malattie fanno parte di questa varietà di situazioni. In particolar modo virus e batteri possono provocare un danno importante per l'integrità del nostro organismo.

Il corpo reagisce e mette in campo una complessa rete di risposte regolate da mediatori cellulari, sostanze che permettono alle cellule di comunicare fra loro, coordinando le reazioni del sistema immunitario.

Le citochine e in particolar modo le interleuchine sono fondamentali nell'attivare lo stato infiammatorio che rappresenta un meccanismo di difesa essenziale nei confronti degli attacchi esterni come quelli dei patogeni.

L'infiammazione, tuttavia, soprattutto se cronica e silente, è salita alla ribalta come "male del secolo", poiché è facilmente sostenuta da molte cattive abitudini quotidiane, come l'alimentazione sbagliata e la sedentarietà, ed è stata dimostrata essere tra i meccanismi principali condivisi da una serie interminabile e varia di malattie come patologie cardiache, obesità, celiachia, malattie neurodegenerative, patologie autoimmuni e tumorali e diabete.

La soluzione, almeno per una parte di questi problemi, può quindi essere garantita da interventi di tipo preventivo su stili di vita, comportamenti e fattori di rischio.

In questo ambito, l'interesse per test innovativi è diventato essenziale per meglio conoscere le suscettibilità individuali.



IL TEST



dal campione di sangue capillare si rilevano e si quantificano l'**interleuchina 6 (IL-6)**, l'**interleuchina 1 β (IL-1 β)** e il **fattore di necrosi tumorale (TNF- α)**



L'analisi ematica di questi mediatori, con metodica ELISA, ci può fornire una **fotografia istantanea della condizione infiammatoria al momento del prelievo**.



Queste informazioni permettono di **definire suggerimenti nutrizionali e di integrazione su misura per modulare l'eventuale stato infiammatorio e, di conseguenza, sostenere le difese immunitarie dell'organismo per reagire in maniera ottimale**.

CITOCHINE ESAMINATE

INTERLEUCHINA 6

È una citochina prodotta dal sistema immunitario, implicata nella regolazione della risposta immunitaria. Ha un ruolo importante in caso di infezione e stimola la produzione delle proteine della fase acuta, svolgendo un ruolo importante nella termoregolazione. Essa aumenta in corso di patologie infiammatorie, infezioni, disordini autoimmuni e malattie cardiovascolari, è infatti prodotta nell'organismo dovunque ci sia infiammazione acuta o cronica. Sebbene la sua espressione sia strettamente controllata, in alcune condizioni la sua sintesi può sregolarsi e svolgere un effetto patologico come si è visto, ad esempio, in alcune infezioni virali dove ha un ruolo importante nella così detta "tempesta citochinica".

INTERLEUCHINA 1 β

È una citochina chiave nell'attivazione della risposta infiammatoria acuta e nell'attivazione del sistema di difesa immunitario. È prodotta e secreta da una varietà di cellule, in particolare la sua produzione avviene all'interno di cellule del sistema immunitario innato, come neutrofili, cellule NK, monociti e macrofagi. Viene attivata da recettori attivati da microrganismi o in seguito a danno cellulare o tissutale.

FATTORE DI CRESCITA TUMORALE α (TNF- α)

È una citochina regolatrice chiave del sistema immunitario che regola l'immunità innata ed adattativa. Il TNF- α , contribuisce all'avvio ed al mantenimento dell'infiammazione sistemica e fa parte di un gruppo di citochine che stimolano la reazione della fase acuta. L'espressione controllata del TNF è essenziale per promuovere l'omeostasi dei tessuti e combattere le infezioni, in caso contrario, l'espressione del TNF può indurre patologie con conseguente infiammazione cronica e danni ai tessuti. Sono stati, infatti, identificati livelli aumentati di TNF in pazienti con malattie autoimmuni e degenerative.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati dell'analisi ematica vengono riportati su un grafico prendendo come punto di riferimento i limiti fisiologici rispettivi per ciascun valore.

I dati vengono espressi in pg/ml.

LIMITI FISIOLGICI	
Interleuchina 6	≤ 40,0 pg/mL
Interleuchina 1β	≤ 25,0 pg/mL
TNF α	≤ 20,0 pg/mL

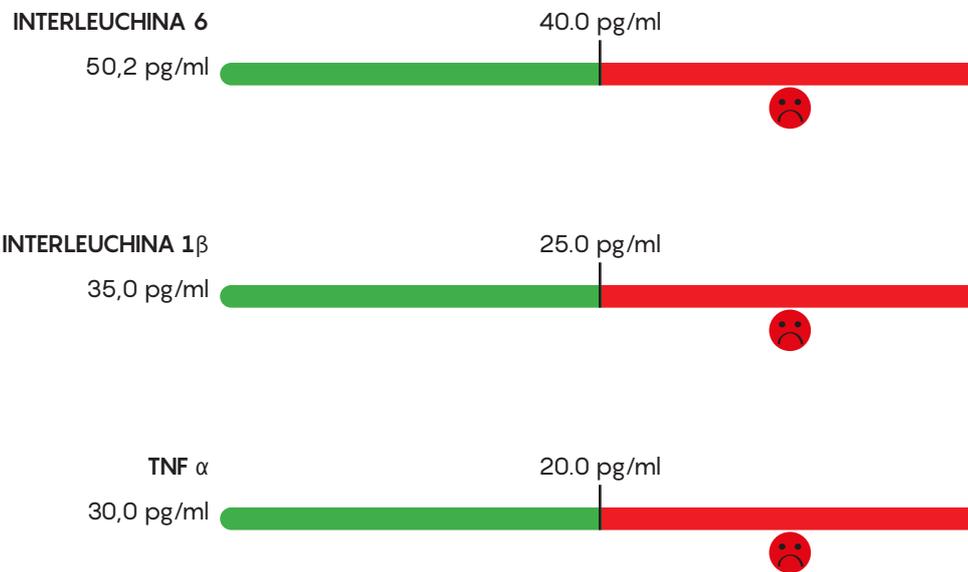
I risultati illustrati, come pure le considerazioni e le spiegazioni contenute nelle pagine successive, non devono essere considerati come una diagnosi medica.

È importante tenere presente che le informazioni ottenute dall'analisi ematica sono solo una parte dell'informazione totale necessaria ad avere una completa visione dello stato di salute di una persona.

I dati qui riportati rappresentano quindi uno strumento a disposizione del medico curante che li inserirà nel contesto clinico più ampio e completo del paziente per formulare una corretta valutazione dello stato fisiologico.



RISULTATI



L'utilizzo dei risultati, al fine di formulare una corretta valutazione, deve essere inserito in un contesto medico che consideri in modo più ampio lo stato di salute del paziente, le sue abitudini e l'eventuale percorso terapeutico in atto.

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dr.ssa Pamela Paolini

Isct. Albo n. KA 074680

Refertato da: Diagnostica Spire s.r.l. Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia



SUGGERIMENTI NUTRIZIONALI

GRUPPO ALIMENTARE	DA PREFERIRE	DA LIMITARE	SCONSIGLIATI
CEREALI	<ul style="list-style-type: none">cereali integrali		<ul style="list-style-type: none">cereali raffinati (pasta, riso, pane bianchi)
CARNE		<ul style="list-style-type: none">carni bianchecarni rosse allevate a pascolo	<ul style="list-style-type: none">carni grasse (bovino adulto, maiale)carni lavoratefrattaglielardoinsaccati (salsiccia, cotechino, wurste)salumi
PESCE	<ul style="list-style-type: none">pesce azzurro (acciuga, sardina, sgombro, merluzzo, tonno), cefalo, platessa, sogliola, occhiata, triglia, spigola, orata, totani, moscardini, polpo		
UOVA, LEGUMI E PROTEINE VEGETALI	<ul style="list-style-type: none">legumi (ceci, piselli, fagioli, fave, lenticchie)uova		
FORMAGGI E LATTICINI			<ul style="list-style-type: none">formaggi stagionatilatte interoyogurt intero
VERDURA	<ul style="list-style-type: none">zucchine, cavoli, melanzane, spinaci, carciofi, insalata, fagiolini		
FRUTTA	<ul style="list-style-type: none">frutta fresca (mele, pere, kiwi, uva, pesche, frutti di bosco, ecc.)		
CONDIMENTI E METODI DI COTTURA	<ul style="list-style-type: none">olio extravergine di oliva, olio di linospezie (pepe, curcuma, curry, peperoncino, cumino), erbe aromatiche (origano, salvia, rosmarino)		<ul style="list-style-type: none">maionesepanna da cucinaburroolio di palmaglutammato (dadi da brodo confezionati)salse pronte con presenza di additivi e conservantimargarina
DOLCI	<ul style="list-style-type: none">cioccolato fondente sopra il 75%dolci fatti in casa con zucchero integrale e farine integrali		<ul style="list-style-type: none">dolci da forno e al cucchiaino con farine raffinateprodotti dolciari con presenza di additivi e conservanticaramellepasticceriagelaticereali da colazione raffinati (corn flakes, ricchi di glasse e zuccheri,...)
DOLCIFICANTI	<ul style="list-style-type: none">stevia, piccole quantità di miele	<ul style="list-style-type: none">aspartame	<ul style="list-style-type: none">zucchero bianco e zucchero di canna
SNACK			<ul style="list-style-type: none">dolci e snack confezionati
BEVANDE	<ul style="list-style-type: none">thè verde	<ul style="list-style-type: none">succhi di frutta zuccherati	<ul style="list-style-type: none">bibite zuccherate (coca cola, fanta,...)
ALCOLICI			<ul style="list-style-type: none">bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici)

INTEGRAZIONE CONSIGLIATA

DALL'ANALISI EMATICA EMERGE CHE:

Il profilo sierico ha mostrato la presenza di citochine infiammatorie significativamente fuori dai limiti.

PER CUI SI CONSIGLIA:

un'attenta valutazione nel tempo dei fattori infiammatori (es. emocromo, elettroforesi sieroproteica, fibrinogeno, PCR, VES, beta 2 microglobulina)

SI CONSIGLIA L'INTEGRAZIONE DI SOSTANZE MODULATORIA ANTI-INFIAMMATORIA:

- **Curcuma fitosomiale** - Dose media consigliata 400 mg, 2 volte al giorno prima di due pasti a scelta oppure in forma solubile (cbf impact) 120 mg prima di due pasti, il trattamento dovrà essere protratto per un mese per poi passare al mantenimento di 1 cps per 2 mesi e poi rivalutare lo stato infiammatorio
- **Omega 3** - 2000 mg al giorno distribuiti prima di due pasti per 1 mese poi solo 1000 mg al giorno per un totale di 2 mesi e poi rivalutare lo stato infiammatorio
- **Boswellia** - 500 Mg 1 cp al giorno lontano dal pasto per 1 mese, poi mantenere 15 giorni ogni mese e poi rivalutare lo stato infiammatorio

CONSIGLI DI STILE DI VITA:

- evitare atteggiamenti sedentari, praticando se possibile un'attività fisica dolce e regolare.
- non praticare attività fisiche intensive e di lunga durata
- mantenere il proprio peso, in particolare quello del giro vita (grasso viscerale altamente infiammatorio)
- seguire i consigli alimentari elencati per ridurre anche con il cibo lo stato infiammatorio.

Consigli alimentari e di integrazione proposti da

Dr Enrico Bevacqua
Medico Chirurgo

Master Universitario di I Livello in PsicoNeuroEndocrinolimmunologia
Diplomato in Medicina Funzionale e Nutrizionale
Diplomato in Medicina Anti-Aging

APPROFONDIMENTI SCIENTIFICI

Gentile paziente,

sono il dottor **Enrico Bevacqua**.

Mi occupo di psiconeuroimmunologia, medicina funzionale e nutrizione.

Il mio approccio è finalizzato al trattamento e alla gestione delle disfunzioni dell'organismo, dalle più semplici fino alle malattie croniche, con l'intento di migliorare il metabolismo, la biochimica e lo stato nutrizionale dell'individuo per regolare e potenziare la reattività dell'organismo.

Le pagine che seguono sono proposte come ulteriore approfondimento per la comprensione del test, sia a sua disposizione che per lo specialista cui eventualmente si appoggerà.



Dr Enrico Bevacqua
Medico Chirurgo

Master Universitario di II° Livello in PsicoNeuroEndocrinolImmunologia
Diplomato in Medicina Funzionale e Nutrizionale
Diplomato in Medicina Anti-Aging

LE CITOCHINE

Le citochine sono un gruppo numeroso di proteine, prodotte dalle cellule del sistema immunitario, per mediare e controllare:

- la risposta immunitaria,
- la reazione infiammatoria e
- l'azione di fagocitosi (quindi di eliminazione di elementi nocivi).

Le citochine sono essenzialmente molecole con funzione di mediatore cellulare, anche se sono descritte in modo molto più ampio come molecole multifunzionali: svolgono, infatti, anche importanti attività biologiche nell'ematopoiesi, nei processi di omeostasi e riparazione dei tessuti, di crescita e sviluppo cellulare.

In relazione alla struttura ed all'attività biologica principale, esistono vari tipi di molecole attive nel sistema immunitario: le interleuchine (IL), i fattori di necrosi tumorale (TNF), le linfotossine, gli interferoni, le chemochine, ecc.

PERCHÈ ANALIZZARE IL-6, IL-1 β , TNF- α

IL-6, IL-1 β e TNF- α sono citochine infiammatorie primarie e costituiscono un trio di mediatori fondamentali.

In risposta ad uno stimolo, infatti, si attivano immediatamente.

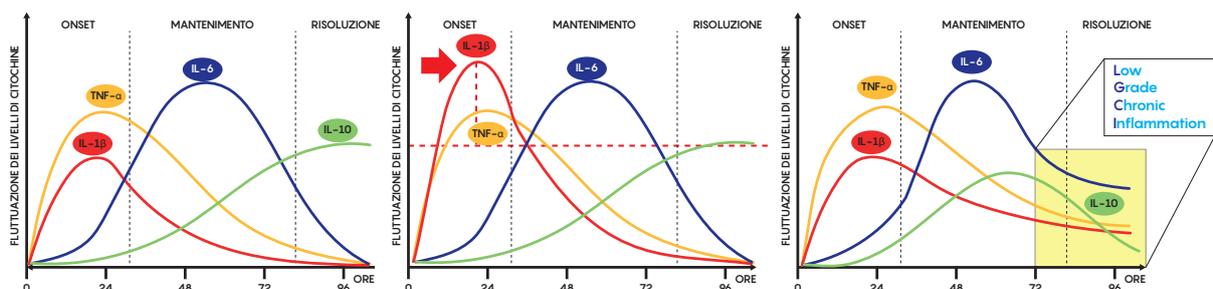
Il loro spettro di azione comprende una grande varietà di cellule e tessuti e la loro azione, oltre che locale, può arrivare a manifestarsi in tutto l'organismo.

L'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 1 β (IL-1 β) e il fattore di necrosi tumorale (TNF- α):

- sono mediatori dell'immunità naturale,
- intervengono nella protezione contro le infezioni virali,
- partecipano alla reazione di innesco della reazione infiammatoria.

La ricerca di queste molecole nel siero può fornire informazioni utili a valutare lo stato del sistema immunitario nella sua componente infiammatoria.

La rilevazione dell'interleuchina 6, dell'interleuchina 1 β e del TNF- α può fornirci informazioni utili non solo a valutare lo stato infiammatorio, ma anche a caratterizzarlo, distinguendo uno stato fisiologico, acuto o persistente.



INTERLEUCHINA 6

L'IL-6 è una citochina con vari effetti su infiammazione, risposta immunitaria ed ematopoiesi:

- è prontamente prodotta in risposta ad infezioni e lesioni dei tessuti,
- stimola risposte infiammatorie sia in fase acuta che cronica e
- interviene nella modulazione delle risposte immunitarie specifiche.

L'IL-6, una volta sintetizzata nella fase iniziale dell'infiammazione, migra attraverso il flusso sanguigno, attiva nel fegato la produzione di un'ampia gamma di proteine della fase acuta (proteina C-reattiva, fibrinogeno, Amiloide A) e promuove il rilascio di piastrine.

Sebbene la sua produzione sia strettamente controllata, in alcune condizioni la sintesi può sregolarsi e svolgere un effetto patologico sull'infiammazione e sull'autoimmunità.

Un importante ruolo dell'IL-6 è stato evidenziato nelle infezioni virali.

In queste infezioni, l'interleuchina avrebbe dimostrato di promuovere un'ottimale risposta dei linfociti T, la risoluzione infiammatoria, la riparazione dei tessuti, la migrazione e l'attività fagocitica dei macrofagi prevenendo l'apoptosi indotta nelle cellule epiteliali dai virus.

Contrariamente, un aumento eccessivo nella produzione di IL-6 in un'infezione, porterebbe ad una risposta immunitaria eccessiva verso i virus con conseguenze dannose sulle cellule dell'organismo.

Questa condizione è la cosiddetta "tempesta citochinica", una reazione immunitaria potenzialmente fatale indotta dall'iperattivazione dei linfociti T, in cui si osserva un notevole aumento della produzione di IL-6, ma senza una produzione comparabile di altre citochine infiammatorie.

Questa condizione può essere dovuta a due motivi principali:

- alcuni virus possono attuare strategie tali da resistere alla risposta immunitaria e, aumentando la carica virale, regolare la produzione dell'IL-6
- alcuni polimorfismi genetici dell'IL-6 possono stimolare la sovraespressione con inasprimento degli effetti infiammatori durante le infezioni.

Queste due condizioni di sovrapproduzione dell'interleuchina, indurrebbero la persistenza virale, portando verso la cronicizzazione dell'infezione.

INTERLEUCHINA 1 β

L'IL-1 β è una citochina chiave nell'attivazione della risposta infiammatoria acuta e nell'attivazione del sistema immunitario.

Viene prodotta e secreta da varie cellule, in particolare dalle cellule del sistema immunitario innato, come neutrofili, cellule NK, monociti e macrofagi.

È prontamente prodotta in risposta ad infezioni o in seguito a danno cellulare o tissutale ed è stata anche associata a shock settico e guarigione delle ferite.

Espluca la sua azione in vari modi, fra i principali:

- stimola la produzione di sostanze infiammatorie nelle cellule bersaglio, come ossido nitrico (NO) e prostaglandine,
- attiva i linfociti T e contribuisce alla maturazione e all'espansione clonale dei linfociti B
- ha un ruolo importante nella proliferazione dei fibroblasti
- induce la produzione di altre citochine come l'interleuchina 2 che a sua volta stimola la proliferazione dei linfociti T
- stimola la sintesi di proteine infiammatorie

IL-1 viene definita pirogeno endogeno poiché stimola la febbre legandosi a recettori in cellule dell'ipotalamo. L'aumento della temperatura del corpo è un altro meccanismo per ridurre la replicazione batterica e virale, mentre aumenta l'efficacia della risposta immune.

IL-1 provoca anche sensazione di sonnolenza, scarso appetito, ipotensione, abbassa la soglia del dolore e induce l'assorbimento del collagene.

È stato riscontrato che l'ipersensibilità infiammatoria è il risultato dell'attivazione di IL-1 β della cicloossigenasi-2 (COX-2). IL-1 β è stata anche associata a shock settico e guarigione delle ferite.

Alla base dell'attivazione delle IL-1 ci sono i cosiddetti inflammosomi, complessi multiproteici intracellulari che si assemblano in risposta a patterns molecolari associati ad agenti patogeni PAMPs, o a un danno cellulare, o tissutale DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) in grado di indurre la reazione infiammatoria. I processi attivati dagli inflammosomi hanno grande importanza non solo come risposta antimicrobica, ma anche nel regolare vie metaboliche e reazioni immunitarie. Gli inflammosomi inducono proprio come sopra descritto l'attivazione della caspasi-1 infiammatoria che, a sua volta, attiva l'interleuchina-1 β (IL-1 β) e l'interleuchina-18 (IL-18) avviando una risposta infiammatoria sistemica. Sono stati identificati numerosi inflammosomi, tuttavia quello attualmente più conosciuto è l'inflammosoma intracellulare NLRP3 (Nod-Like Receptor Protein 3). Esso è attivato in risposta a numerosi segnali e gioca un ruolo importante in malattie infiammatorie, patologie autoimmuni, affezioni metaboliche.

TNF α (Tumor Necrosis Factor)

Il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α , dall'inglese Tumor Necrosis Factor) è una citochina regolatrice chiave del sistema immunitario che regola l'immunità innata ed adattativa.

Questa citochina deve il suo nome alla storia della sua scoperta: è stata, infatti, isolata come un fattore solubile rilasciato dalle cellule dell'ospite, in grado di causare la necrosi di un tumore trapiantato.

TNF α è prodotto principalmente dai macrofagi, oltre che da linfociti T, cellule NK, neutrofili, mastociti, eosinofili, fibroblasti e neuroni.

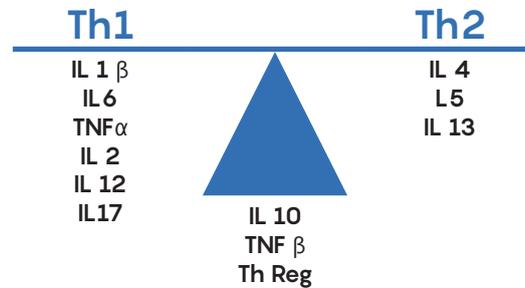
È coinvolto in numerosissimi processi, come l'apoptosi, la proliferazione, il differenziamento cellulare, la cancerogenesi e la replicazione virale.

Il TNF contribuisce all'avvio ed al mantenimento dell'infiammazione sistemica e fa parte di un gruppo di citochine che stimola la reazione della fase acuta. Una grande quantità di TNF, è rilasciato dopo il contatto del macrofago con un lipopolisaccaride (o LPS, un'endotossina che compone la membrana dei batteri gram-negativi, che viene rilasciata dopo la lisi batterica), con la secrezione di interleuchina 1 (IL-1), con cui agisce su numerosi organi e sistemi, assieme all'IL-6. Da notare che il TNF- α è uno dei mediatori pro-infiammatori più importanti coinvolti nello sviluppo dell'insulino-resistenza e patogenesi del diabete mellito di tipo 2. In questo caso il TNF- α è prodotto principalmente negli adipociti e/o nei tessuti periferici.

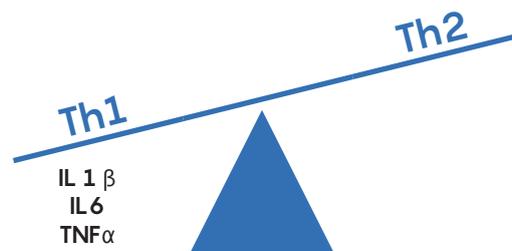
L'espressione controllata del TNF è essenziale per promuovere l'omeostasi dei tessuti e combattere le infezioni, in caso contrario, l'espressione del TNF può indurre patologie con conseguente infiammazione cronica e danni ai tessuti.

RAPPORTO FRA LE CITOCINE

In relazione a quanto sopra descritto delle tre citochine, possiamo meglio comprendere il significato di un loro dosaggio rifacendoci alla figura di seguito.



Nella figura sopra ci troviamo in un equilibrio ottimale del sistema immunitario, in cui le citochine IL-6, 1 β e il TNF- α sono espresse in maniera fisiologica con una risposta immunitaria dei linfociti T helper equilibrata.



Nella figura sopra, ci troviamo in una condizione di predominanza dei linfociti Th1, **dove le citochine IL-6, 1 β e il TNF- α sono espresse in maniera eccessiva con squilibrio del sistema immunitario in senso iperattivo ed infiammatorio.**

Questa condizione, favorisce un'eccessiva attivazione verso infezioni virali e un maggior rischio autoimmunitario organo specifico.

A seconda di quanto sarà forte questo sbilanciamento (seppur questa risposta possa essere difensiva rispetto a forme virali), la risposta infiammatoria infettiva sarà più intensa e pericolosa per l'individuo.

Nel caso contrario, dove il dosaggio delle citochine (IL-6, IL-1 beta, TNF-alfa) sarà inferiore all'atteso, il sistema immunitario sarà più equilibrato o squilibrato in senso Th2 mostrando in quest'ultimo caso meno capacità reattiva e difesa dalle infezioni.

APPROFONDIMENTI SCIENTIFICI A CURA DI

Dr Enrico Bevacqua
Medico Chirurgo

Master Universitario di I° Livello in PsicoNeuroEndocrinImmunologia
Diplomato in Medicina Funzionale e Nutrizionale
Diplomato in Medicina Anti-Aging

BIBLIOGRAFIA

- M. Al Bogami e al., Bone loss in osteoporosis and arthritis. Pathogenesis and therapeutic strategies. 2014 Saudi Medical Journal
- Antonicelli et al. Coron Artery Dis. 2005 Dec;16(8):489-93.
- Bo Zong Shao et al. Front Pharmacol, NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review — Rev. 2015 Nov 5;6:262
- Cem Gabay, Arthritis Res. Ther., Interleukin-6 and chronic inflammation, 8(Suppl 2):S3, 2006
- Curfs JHAJ, Meis JFGH, Hoogkamp-Korstanje JAA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects and inducers. Clin. Microbiol. Rev.1997; 10 n.4: 742-780
- R.Fischer et al. Selective Targeting of TNF Receptors as a Novel Therapeutic Approach. Front. Cell Dev. Biol., 26 May 2020
- Fishman et al. J Clin Invest. 1998 Oct 1;102(7):1369-76.
- E.B. Garon et al. The Role of Interleukin 1 β in the Pathogenesis of Lung Cancer. JTO Clinical and Research Reports Vol. 1 Issue 1, March 2020
- Kaushansky K. Hematopoietic Growth Factors, signaling and chronic myeloproliferative disorders. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17 (6): 423-30
- Peter C. Heinrich et al., Interleukin-6 and the acute phase response., Biochem. J., 265:621, 1990
- Pociot et al. Eur J Clin Invest. 1992 Jun;22(6):396-402.
- Sawczenko et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Sep 13;102(37):13260-5.
- Tadimitsu Kishimoto, Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine., Arthritis Res Ther. 2006;8 Suppl 2:S2., 2006
- T. Tanaka e al. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Oct; 6(10): a016295]
- Tsimikas et al. JACC Vol. 63, No. 17, 2014 May 6, 1724-34
- Turner et al. Eur J Immunogenet. 1997;24:1-8.
- Wang et al. Prostate. 2009 Jun 1;69(8):874-85.
- Wilson et al. Immunol 94 (1997), pp. 3195-3199.