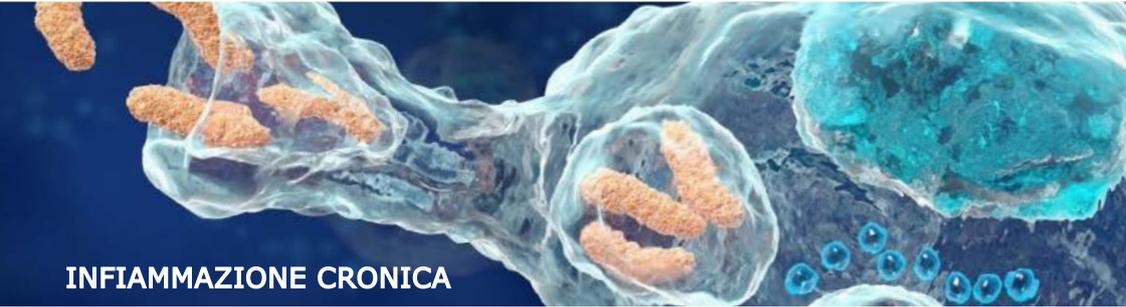


CYTOBALANCE



INFIAMMAZIONE CRONICA



MONITORAGGIO DELLE CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE



CYTOBALANCE

Mantenere i livelli dei mediatori dell'infiammazione al di sotto dei limiti di allerta può aiutare a ridurre i fattori di rischio correlati allo sviluppo di malattie associate all'infiammazione. Con Cytobalance Bioscience Institute mette a disposizione un sistema di rilevazione dei valori di citochine nel sangue di persone sane in cui non sono presenti sintomi di patologie croniche o alterazioni genetiche prodromiche allo sviluppo del cancro, ma in cui è possibile identificare o prevenire condizioni fisiologiche o pre-patologiche che predispongono alla comparsa di queste alterazioni e di questi sintomi.

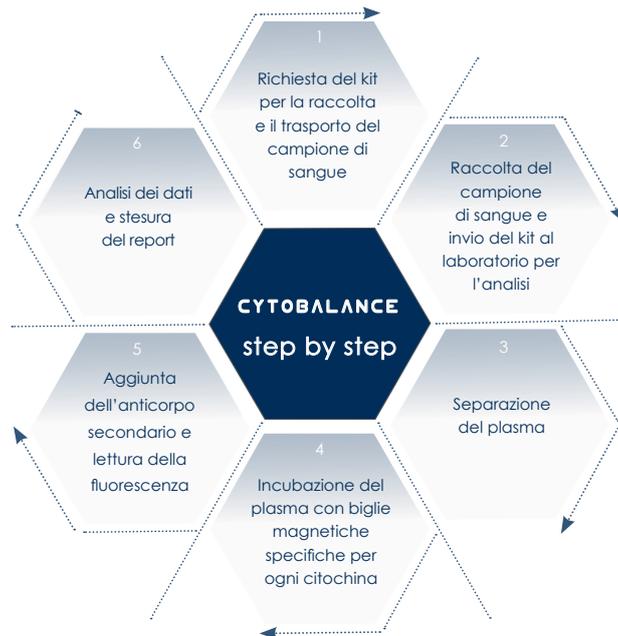


L'INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO

Con l'aumento dell'aspettativa di vita il sistema immunitario deve far fronte per molto tempo a numerosi stimoli proinfiammatori. Di conseguenza, lo stato infiammatorio dell'organismo può aumentare sensibilmente, finendo per trasformarsi nella cosiddetta "infiammazione cronica di basso grado", una delle principali cause della fragilità, della comparsa di patologie e dei decessi associati all'invecchiamento. Fra le malattie associate a questo fenomeno sono incluse l'aterosclerosi, l'Alzheimer, il Parkinson, il diabete di tipo 2 e anche forme tumorali. Contrastarlo può aiutare non solo a vivere a lungo ma anche a farlo nello stato di salute migliore possibile.

POSSIBILI CAUSE DI INFIAMMAZIONE CRONICA

- ✓ infezioni
- ✓ condizioni di salute (es: pre-ipertensione, obesità, disfunzioni linfociti T, leaky gut, tumori)
- ✓ stile di vita (fumo, alimentazione, carenza di sonno, inattività fisica)
- ✓ stress psicosociale
- ✓ invecchiamento



L'INFLAMMAGING

L'infiammazione cronica di basso grado non associata a infezioni è scatenata soprattutto da segnali provenienti dall'interno dell'organismo (come la presenza di detriti cellulari o di proteine ossidate).

Fino alla mezza età segnali di questo tipo scatenano un'infiammazione e una risposta metabolica fondamentali per la sopravvivenza dell'organismo; spesso, però, l'aumento della risposta infiammatoria associato all'invecchiamento può risultare deleterio.

Per di più con l'avanzare dell'età si assiste all'accumulo di cellule senescenti e a una diminuzione della capacità di risolvere l'infiammazione e di eliminare i detriti cellulari. Tutti questi fenomeni contribuiscono allo sviluppo del cosiddetto *inflammaging*.

Il livello di infiammazione cronica aumenta progressivamente nell'arco di anni o decenni. Nel frattempo l'eccesso di nutrienti, la sovralimentazione e pasti irregolari promuovono la cosiddetta "infiammazione metabolica" o "*metaflammation*", colpendo organi e tessuti come il cervello, i muscoli, il pancreas, il fegato e l'adipe.

In particolare, i grassi sono associati all'aumento dei livelli circolanti di lipopolisaccaride (LPS) – tossina di origine batterica responsabile dell'endotossemia metabolica, uno stato associato a infiammazione di basso grado e disturbi cardiometabolici.

La riduzione delle funzioni immunitarie associate all'infiammazione cronica di basso grado e l'aumento delle citochine proinfiammatorie influenzano negativamente metabolismo, densità ossea, forza, resistenza all'esercizio,

MECCANISMI DELL'INFLAMMAGING

- ✓ senescenza delle cellule
- ✓ malfunzionamento dei mitocondri
- ✓ malfunzionamento dei meccanismi di autofagia e di degradazione dei mitocondri
- ✓ attivazione dell'inflammasoma
- ✓ malfunzionamento del sistema che controlla la degradazione delle proteine
- ✓ attivazione della risposta ai danni al DNA
- ✓ disbiosi
- ✓ eccesso di nutrienti e sovralimentazione

apparato vascolare, funzioni cognitive e umore. Per questo fra le patologie associate all'*inflammaging* sono incluse, fra le altre, il diabete, le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi e la demenza.



MICROBIOTA INTESTINALE E INFLAMMAGING

Durante l'invecchiamento il microbiota intestinale tende a perdere la capacità di fermentare i carboidrati, a fermentare meglio le proteine e a essere caratterizzato da una minore diversità, con l'aumento di alcune specie associate all'infiammazione rispetto ad altre alleate della salute. Questi fenomeni e le loro conseguenze sono coinvolti sia nell'induzione sia nel mantenimento dell'*inflammaging*.

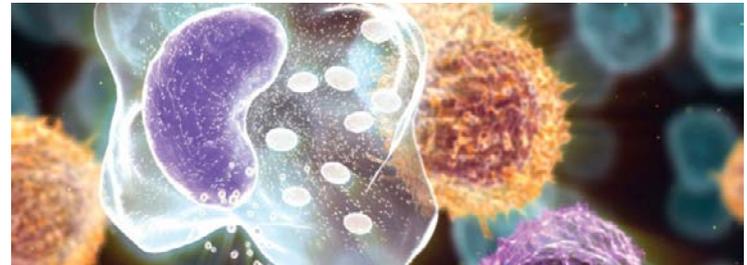
In particolare, la presenza nel sangue di molecole derivanti dal microbiota intestinale può promuovere uno stato proinfiammatorio associato a malattie cardiovascolari e demenza vascolare e la produzione della proteina beta-amiloide associata all'Alzheimer. Inoltre le alterazioni del microbiota intestinale sono associate a cambiamenti nei livelli di citochine proinfiammatorie e di acidi grassi a catena corta; questi cambiamenti possono a loro volta influenzare il declino cognitivo.

Alcuni cambiamenti del microbiota tipici dell'invecchiamento risentono poco dell'influenza di fattori esterni; altri dipendono invece dallo stile di vita, per esempio dall'alimentazione o dall'assunzione di farmaci.



CAMBIAMENTI DEL MICROBIOTA ASSOCIATI ALL'INVECCHIAMENTO

<i>Proteobacteria</i>	▲
<i>Akkermansia muciniphila</i>	▲
bifidobatteri	▼
batteri produttori di butirato	▼
<i>Escherichia coli</i>	▲
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	▼



LE MOLECOLE ASSOCIATE ALL'INFIAMMAZIONE

Fra le molecole associate ai processi infiammatori spiccano le cosiddette citochine, per esempio le interleuchine (IL) 2, 4, 5, 6, 9, 10, 12 e 17A, il GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), il TNF- α (*Tumor necrosis factor α*) e gli interferoni (IFN) α e γ .

Prodotte dalle cellule dell'infiammazione, queste molecole contribuiscono a regolare localmente le risposte infiammatorie. Quando vengono espresse per un periodo di tempo limitato hanno un effetto positivo; tuttavia, livelli di citochine proinfiammatorie costantemente elevati (come quelli associati all'infiammazione cronica di basso grado) possono risultare dannosi e favorire lo sviluppo di patologie croniche.

Alcune citochine (come l'IL-6) inducono la produzione di un'altra molecola, la proteina C reattiva (PCR), la cui presenza è considerata sinonimo di infiammazione. Nel caso dell'infiammazione cronica di basso grado l'aumento della PCR è più limitato rispetto a quello associato all'infiammazione acuta; tuttavia, si tratta di un segnale affidabile di infiammazione.

POSSIBILI FONTI DI INFIAMMAZIONE ASSOCIATE ALLO SVILUPPO DI TUMORI

- ✓ infezioni
- ✓ fumo di sigaretta
- ✓ sostanze tossiche
- ✓ variazioni ormonali
- ✓ fattori genetici

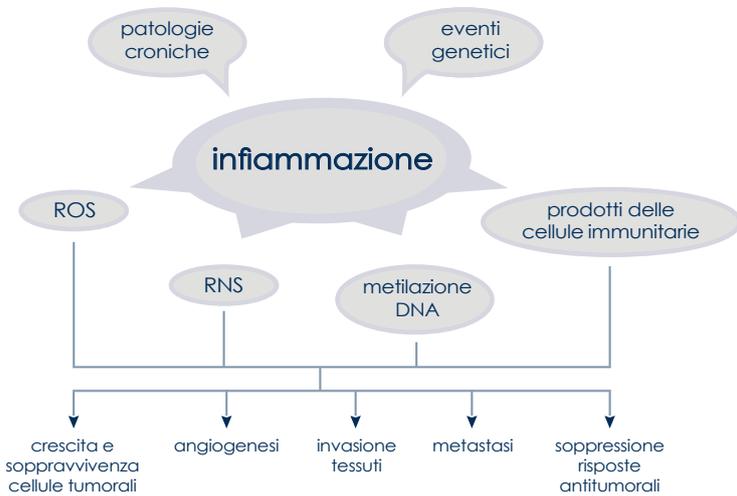
FATTORI CHE INFLUENZANO I LIVELLI PLASMATICI DI miDNA

- ✓ fattori genetici
- ✓ età
- ✓ stress cellulare
- ✓ necrosi (anche programmata)
- ✓ rilascio di mitocondri dalle piastrine
- ✓ mutazioni o farmaci
- ✓ meccanismi immunitari
- ✓ tendenza alla morte cellulare programmata

INFIAMMAZIONE CRONICA E TUMORI

Oltre il 20% dei tumori è indotto o aggravato da un processo infiammatorio: il tumore dello stomaco è associato alla gastrite, il cancro del colon alla colite, il carcinoma epatocellulare all'infiammazione cronica, e quasi il 20% dei fumatori con bronchite può sviluppare un cancro. Viceversa, l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei è associata a una riduzione del 30-60% dell'incidenza del cancro del colon.

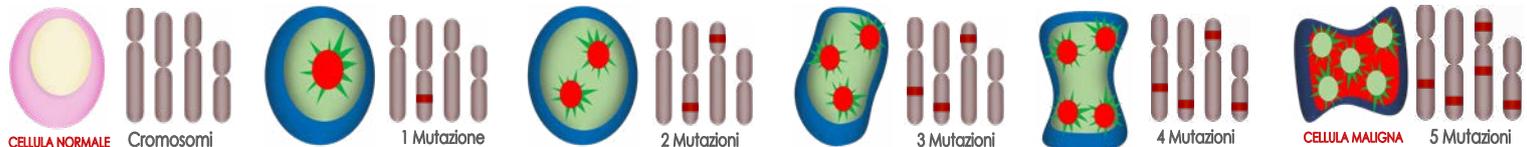
L'azione dell'infiammazione è mediata dalla generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RSN) che danneggiano DNA, proteine e lipidi senza risparmiare nemmeno le cellule staminali e favorendo, così, lo sviluppo di forme tumorali particolarmente aggressive e l'instaurarsi di un circolo vizioso di infiammazione e stress ossidativo che gioca un ruolo cruciale nello sviluppo dei tumori. Inoltre causando l'alterazione della metilazione del DNA l'infiammazione promuove un altro fenomeno associato allo sviluppo del cancro, l'instabilità genomica. Prodotti delle cellule immunitarie possono invece ridurre l'espressione di geni e microRNA oncosoppressori. Infine, l'infiammazione è associata all'immunosoppressione, noto fattore di rischio per lo sviluppo di tumori.



Diversi marcatori biomolecolari dell'inflammatione aumentano anche in presenza di tumori. In particolare, le citochine proinflammatione vengono prodotte sia dalle cellule tumorali sia dalle cellule presenti nell'ambiente circostante la massa tumorale; fra i loro effetti c'è la regolazione della produzione di proteina C reattiva, che aumenta rapidamente con l'inflammatione ed è associata al rischio di sviluppare un cancro, alla progressione del tumore e alla riduzione della sopravvivenza in presenza di diverse neoplasie.

TUMORE	CITOCHINA	ASSOCIAZIONE
Cancro al seno	IL-1 β , TNF- α IL-6	Stadio avanzato Aumento associato alla progressione della malattia
Carcinoma polmonare a piccole cellule	IL-17 IL-10	Stadio della neoplasia e numero di metastasi Angiogenesi
Cancro dello stomaco	Diversi geni codificanti citochine proinflammatione IL-10, IL-12, IL-18 IL-1 α IL-1 β , IL-18 IL-6 TGF β	Polimorfismi associati al rischio di sviluppare il tumore Progressione della malattia Metastasi Proliferazione delle cellule tumorali Stadio della malattia, profondità del tumore, invasione del sistema venoso e linfatico, metastasi, esito non favorevole Soppressione diretta del tumore e della sua progressione
Carcinoma ovarico	Livelli generali di citochine TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 TNF- α , IL-1 β , IL-8 TGF- β IL-6, IL-8	Aumento correla con la riduzione della sopravvivenza Aumento dell'espressione nel tumore Angiogenesi e metastasi Trascrizione di geni coinvolti nell'invasione dei tessuti e nella migrazione delle cellule Chemoresistenza
Tumore del pancreas	IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α IL-1 β IL-10	I livelli possono aumentare e favorire la progressione del tumore Associato alle metastasi Previene la crescita del tumore, ma è attivato nel tumore e correla con stadio e prognosi
Tumore del colon-retto	IL-6, IL-17, IL-23 IL-6 IL-6, TNF	Associati a forme più aggressive e a prognosi avversa Aumento del rischio Promozione dello sviluppo del tumore
Mieloma multiplo	IL-6	Proliferazione del tumore

LA PROGRESSIONE DELLE MUTAZIONI NELLO SVILUPPO DI UNA CELLULA TUMORALE

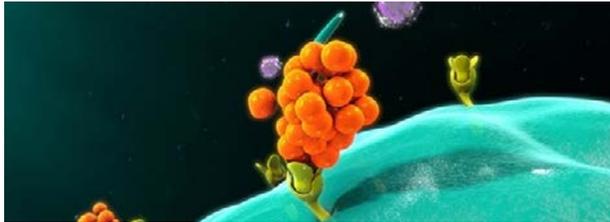


RICONOSCERE E COMBATTERE L'INFIAMMAZIONE CRONICA

L'infiammazione cronica di basso grado non è associata ai classici sintomi dell'infiammazione acuta (gonfiore, dolore, arrossamento e calore), ma numerosi marcatori biomolecolari (tra cui diverse citochine e la PCR) permettono di riconoscere la sua presenza grazie ad una semplice analisi del sangue.

Attraverso il monitoraggio periodico dei livelli ematici di 13 marcatori dell'infiammazione, CYTOBALANCE permette di rilevare l'aumento di una più citochine.

La successiva analisi viene programmata in base dei livelli di citochine rilevati in partenza, della storia individuale e di altri fattori stabiliti dagli esperti del settore.



Nel caso in cui dovessero essere rilevati valori di mediatori dell'infiammazione superiore alla norma può essere consigliata l'assunzione di integratori alimentari a base di principi attivi in grado di modulare l'infiammazione, da inserire all'interno di uno stile di vita adeguato.

Ulteriori indagini (in particolare l'analisi dell'instabilità genomica) possono essere utili per valutare l'effetto dei fenomeni infiammatori in corso.

13 BIOMARCATORI DELL'INFIAMMAZIONE

PCR	<ul style="list-style-type: none">elevata in presenza di disturbi infiammazione-associatimarcatore di eventi cardiovascolari in individui asintomaticiassociata alla prognosi in caso di aterosclerosi, scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione atriale, miocardite, problemi alla valvola aortica e trapianto cardiaco
GM-CSF	<ul style="list-style-type: none">stimola la crescita di granulociti e macrofagi
TNF- α	<ul style="list-style-type: none">passaggio dei leucociti dal sangue nel sito di infezione e loro attivazionereclutamento dei linfociti tramite stimolazione dei fagociti mononucleati nei tumori, immunosoppressione, proliferazione e transizione mesenchima-epiteliale
INF- α	<ul style="list-style-type: none">risposta immunitaria innata a virus
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none">coinvolta nell'immunità innata e nelle risposte cellulo-mediate contro microrganismi intracellulariattivazione dei macrofagi
IL-2	<ul style="list-style-type: none">fattore di crescita per i linfociti Tstimolazione della sintesi di altre citochinecrescita delle cellule NK citotossiche
IL-4	<ul style="list-style-type: none">stimolazione della risposta immunitaria tramite azione su linfociti T e B, macrofagi e cellule endoteliali
IL-5	<ul style="list-style-type: none">differenziazione degli eosinofiliaumento della produzione di IgAstimolazione della crescita delle cellule B.
IL-6	<ul style="list-style-type: none">differenziazione dei linfociti in plasmacelle e cellule produttrici di IgAinduzione del ciclo cellulare nei progenitori emopoietici, megacariocitopoietici e mielopoieticiproduzione delle proteine della fase acuta nel fegatoaumento della suscettibilità a diversi tipi di tumore
IL-9	<ul style="list-style-type: none">sviluppo dei linfociti T helper
IL-10	<ul style="list-style-type: none">contenimento ed eventuale risoluzione delle reazioni infiammatoriepossibile amplificazione della risposta immunitaria e infiammatoria
IL-12	<ul style="list-style-type: none">L'IL-12 è il principale mediatore delle fasi precoci delle risposte immunitarie innate e cellulo-mediate ai microrganismi intracellulari
1L-17A	<ul style="list-style-type: none">produzione di Granulocyte Colony-Stimulating Factor e chemochineinfiammazione cronica associata alla patogenesi di malattie autoimmuni e allergiesviluppo della psoriasiaumenta in presenza di tumori



www.bioinst.com - info@bioinst.com

SAN MARINO

Strada Rovereta, 42
47891 Falciano RSM

MILANO

Ospedale San Raffaele DIBIT 1
Via Olgettina, 58 Milano - Italy

ROMA

Università di Roma Tor Vergata
Via Ricerca Scientifica, 1 Roma - Italy

DUBAI

Al Razi Building n.64 - Block B
Dubai HealthCare City - UAE

HONG KONG

Unit 802 8/F, No 15 - Science Park
West Avenue - Hong Kong