



Bologna, 21-23 novembre 2022
ROYAL HOTEL CARLTON



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
BIANCHI MELACRINO MORELLI
REGGIO CALABRIA

MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI DI INTERLEUCHINA-6 E DI VITAMINA D 25-OH NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE

M.C. Marciano¹, M. Romeo¹, G. Iacqua¹, V. Dattola², C. Rosmini¹, B. Modafferi¹

U.O.C. Laboratorio Analisi¹, Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi-Melacrino-Morelli” Reggio Calabria

U.O.C. Neurologia², Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi-Melacrino-Morelli” Reggio Calabria

INTRODUZIONE

Lo sviluppo di patologie neurodegenerative, come la Sclerosi multipla (SM) e l'Encefalite Autoimmune (EA), grazie ad un'ampia e dettagliata revisione della letteratura, ha evidenziato che il ruolo della vitamina D 25-OH nell'insorgenza di queste patologie è molto rilevante (1). In particolare, condizioni di deficit di vitamina D 25-OH influenzano negativamente l'eziopatogenesi di queste due malattie neurologiche prese da noi in considerazione. Questo si deduce dal ruolo immunologico della vitamina D 25-OH, la quale ha la capacità di inibire la produzione di alcune citochine infiammatorie come le IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, IFN γ , TNF α e di sopprimere l'espressione dei recettori *Toll Like* sui monociti e macrofagi. In particolare abbiamo preso in considerazione per il nostro studio l'interleuchina 6 (*IL-6*) già considerata uno dei mediatori infiammatori nei pazienti COVID-19 positivi, nei quali causa la conversione delle cellule T naive in cellule T attive, stimola l'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) nelle cellule epiteliali e causa l'aumento della permeabilità dei vasi (2).

L'IL-6 appartiene alle citochine pro-infiammatorie, presumibilmente associate alla patogenesi della SM (3). La sintesi dell'IL-6 è indotta dalle vie del TNF- α , IL-1 β , NF-KB e PKC negli astrociti. La vitamina D 25-OH riduce la produzione di IL-6 da parte delle cellule immunitarie e riduce i suoi effetti proinfiammatori.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Alla luce di quanto evidenziato, lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare una relazione tra i livelli plasmatici di IL-6 e quelli di Vit. D 25-OH in pazienti con Sclerosi Multipla ed Encefalite Autoimmune (4).

A tale fine sono stati effettuati dosaggi plasmatici di IL-6 e Vit. D 25-OH su 110 pazienti ricoverati presso l'UOC di Neurologia del Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria, da gennaio 2023 a luglio 2024.

MATERIALI E METODI

In ogni paziente esaminato, sono stati presi in considerazione: dati anagrafici, quali età e sesso; dati laboratoristici, quali esame chimico-fisico del liquor e integrità di barriera misurata tramite metodica nefelometrica (BN ProSpec® Siemens). Sono stati considerati, inoltre, i seguenti parametri: Quoziente Albuminico e IgG Index (Indice di Link) (Fig.1).

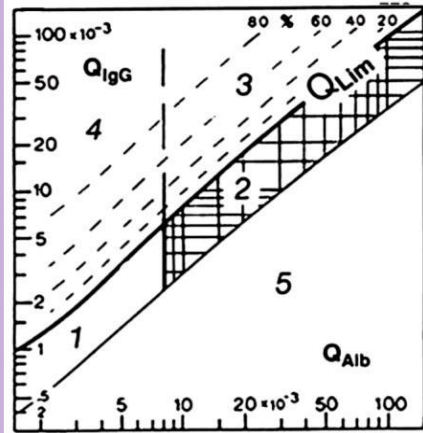
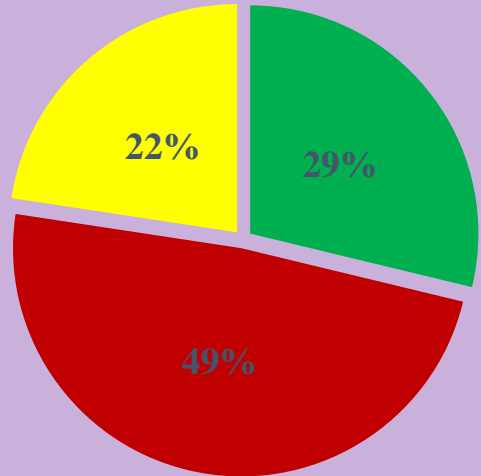


Figura 1



■ TIPO 1 ■ TIPO2 ■ TIPO3

Figura 2

L'Immuno elettroforesi (IEF) per lo studio delle proteine liquor/siero è stato inoltre effettuato sull'intero campione di pazienti. Abbiamo considerato con questa metodica tre tipi di pattern:

- **pattern di Tipo 1** è caratterizzato dall'assenza di bande oligoclonali sia nel siero che nel liquor;
- **pattern di Tipo 2**, con la presenza di bande oligoclonali solo nel liquor e non nel siero, quale indice di sintesi intratecale di immunoglobuline di tipo IgG, a conferma che il processo infiammatorio/autoimmune riguarda solo il SNC;
- **pattern di Tipo 3**, in cui si evidenzia la presenza di bande oligoclonali (OCB) sia nel siero che nel liquor, ma presenti in quest'ultimo in quantità maggiore.

Tramite tecnica di chemiluminescenza sono stati effettuati, invece, i dosaggi di vitamina D25-OH e IL-6 sul siero dei 110 pazienti considerati. (Fig.2)

RISULTATI

I valori di riferimento della concentrazione di Vit D 25-OH seconda la metodica utilizzata oscillano tra 75-250 nmol/L. Il range di riferimento dell'interleuchina, invece, oscilla tra 0 – 7 pg/mL.

Sulla base dei dati ottenuti abbiamo riscontrato che sia i pazienti con pattern di tipo 2 che di tipo 3 presentano un deficit di Vit D 25-OH (Fig.3).

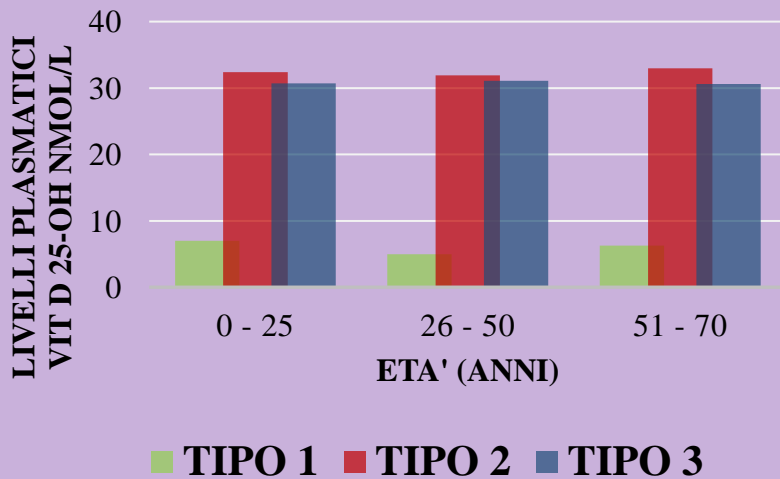


Figura 4

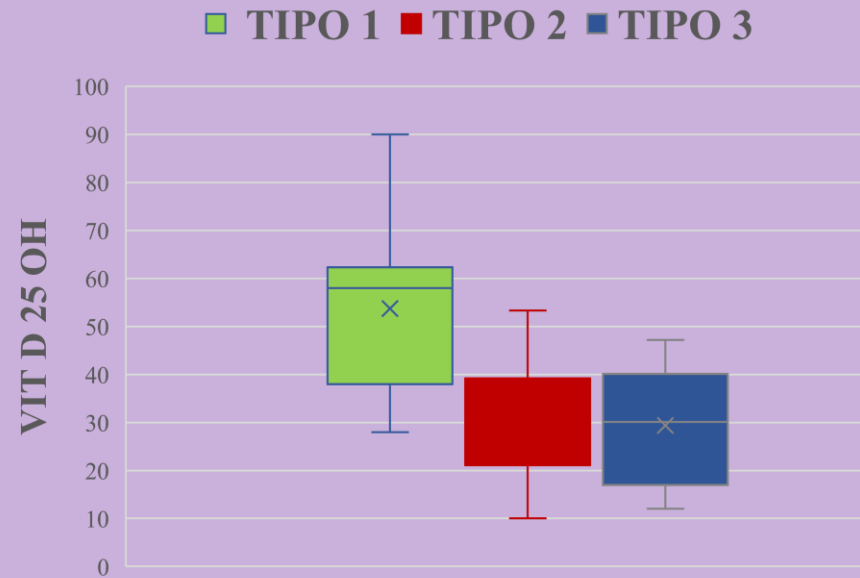


Figura 3

Facendo un ulteriore confronto fra le varie fasce di età interessate, si è osservato che i livelli di Vit D 25-OH sono più bassi tra i 20 e i 60 anni, con una media di 37,6 nmol/L, in pazienti con pattern di tipo 2, rispecchiando l'insorgenza precoce della Sclerosi Multipla (Fig.4).

I livelli di IL-6 risultano maggiori rispetto ai range di normalità con una media di 32,4 pg/mL ma non c'è una netta differenza tra le diverse fasce d'età (Fig.5).

Nei pazienti con EA che presentano il pattern di Tipo 3, i livelli plasmatici di Vit. D 25-OH risultano inferiori rispetto ai range di normalità in pazienti tra i 30 e i 70 anni, con una media di 39,28 nmol/L. I livelli di IL-6 presentano una media di 30,7 pg/mL.

Tra i pazienti con il pattern di Tipo 1, i livelli plasmatici di Vit. D 25-OH presentano una media di 61.0 nmol/L, mentre la media dei livelli di IL-6 risulta di 5,3 pg/mL. (Fig.5)

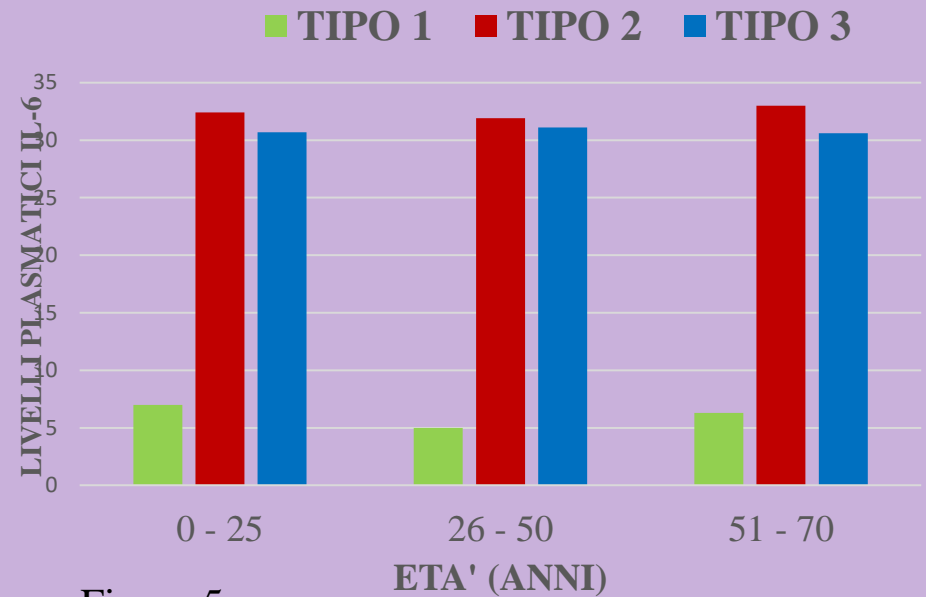


Figura 5

CONCLUSIONI

Dal nostro studio si evince che la media dei livelli plasmatici ottenuti di IL-6 confermi l'ipotesi della correlazione inversa che quest'ultima ha con i livelli di Vitamina D 25-OH; anche se i valori ottenuti tra i diversi pazienti sono variabili. (Fig.6-7)

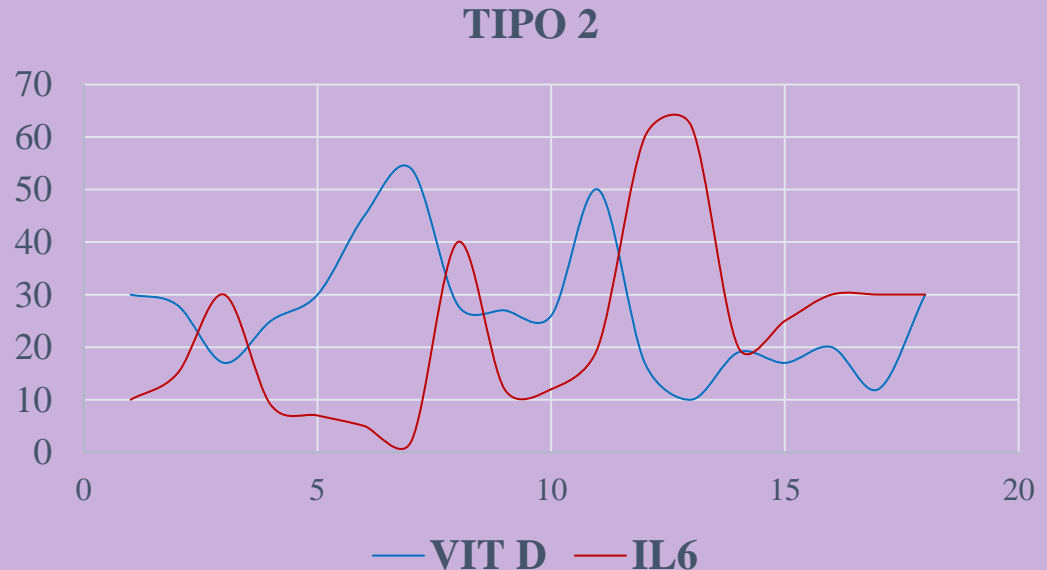


Figura 6

TIPO 3

Sarà, pertanto, necessario analizzare un numero maggiore di campioni per poter accertare tale correlazione tra IL-6 e Vit. D 25-OH con maggiore evidenza scientifica, nei pazienti con queste patologie neurologiche da noi considerate.

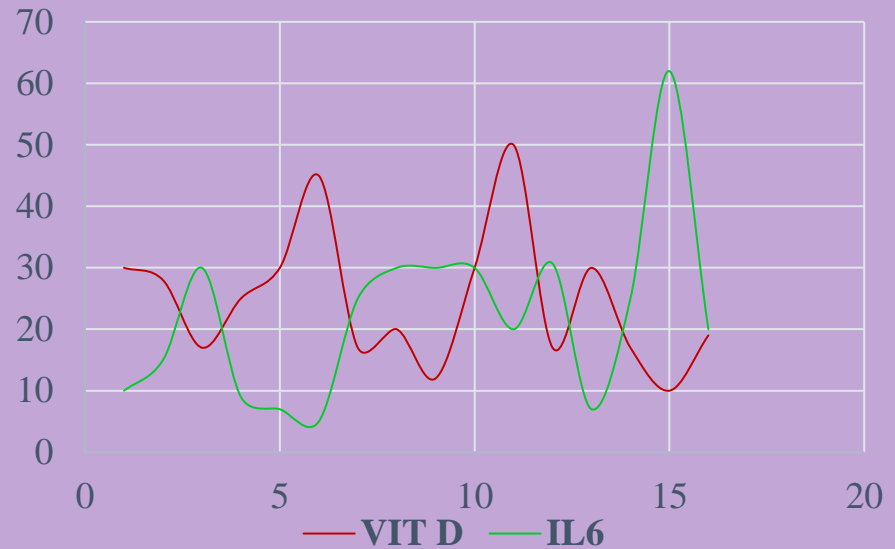


Figura 7

BIBLIOGRAFIA

- 1) Di Somma C., Scarano E, Barrea L. et al Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *Int J.Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11):2482.
- 2) Azmi A., Rismani M., Pourmontaseri H.etal. The role of vitamin D receptor and IL-6 in COVID-19. *Mol. Genetic.Genomic Med.* 2023 Jul;11(7):e2172
- 3) Bruno A, Dolcetti E, Azzolini F, Moscatelli A et al. Interleukin 6 SNP *rs1818879* Regulates Radiological and Inflammatory Activity in Multiple Sclerosis. *Genes (Basel).* 2022 May 17;13(5):897.
- 4) Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S., Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 27;24(9):7960.