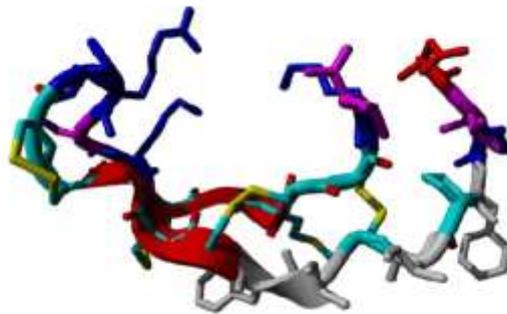


10. aprile

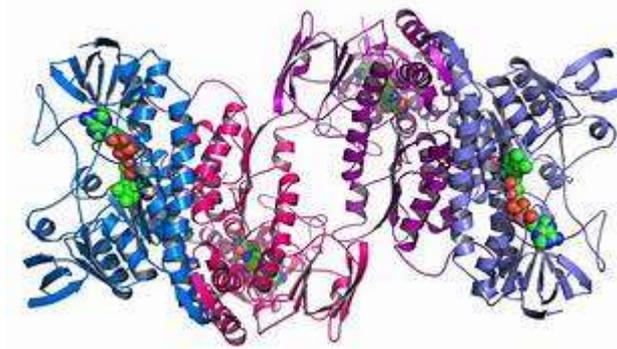
La ferritina provoca l'infiammazione epatica

Per andare al cuore del problema ci vuole fegato.

Le interruzioni **dell'omeostasi del ferro** dovute sia alla *carenza* di ferro che al *sovraccarico* sono responsabili di alcune delle malattie umane più comuni. Il metabolismo del ferro è bilanciato da due sistemi regolatori, uno che funziona a livello sistemico e si basa sull'ormone **epcidina**



e sulla **ferroportina**



l'esportatore di ferro, e un altro che controlla prevalentemente il metabolismo del ferro cellulare attraverso proteine regolatrici del ferro che legano elementi sensibili al ferro negli RNA messaggeri regolati.

Hentze MW et al Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010 Jul 9;142(1):24-38.

L'ormone peptidico epatico **epcidina** è il principale regolatore dell'assorbimento del ferro e della sua distribuzione nei tessuti.

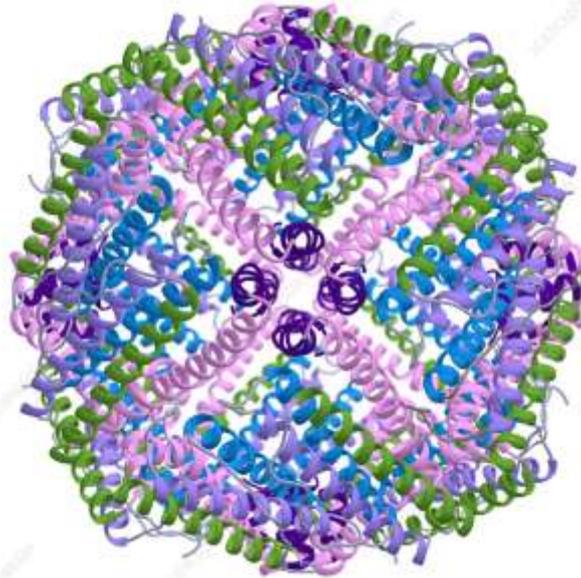
Concentrazioni patologicamente aumentate di **epcidina** causano o contribuiscono ad **anemie ferrorestrittive, comprese le anemie associate a infiammazioni, malattie renali croniche e alcuni tumori.**

La carenza di **epcidina** provoca un sovraccarico di ferro **nell'emocromatosi ereditaria e nell'eritropoiesi inefficace.**

L'asse **hepcidina-ferroportina** è pertanto il principale regolatore dell'omeostasi del ferro extracellulare in condizioni di salute e di malattia ed è un bersaglio promettente per la diagnosi e il trattamento dei disturbi del ferro e delle anemie.

Ganz T et al. *Hepcidin and disorders of iron metabolism. Annu Rev Med.* 2011;62:347-60.

La ferritina, una proteina multisubunità, immagazzina il ferro all'interno delle cellule, ma viene rilasciato in circolo durante l'epatite acuta e nella malattia epatica cronica.



La ferritina è una proteina globulare dal diametro di 13 nm con un nucleo di 6 nm in cui è contenuto il ferro. All'interno della struttura a pori della ferritina, gli ioni ferro rimangono intrappolati e formano il minerale ferridrite $[\text{FeO}(\text{OH})]_8[\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)]$ insieme a fosfati e ioni idrossido.

Nella ferritina, il ferro è rinchiuso all'interno in un guscio proteico, l'apoferritina, che può captare il Fe^{2+} (ione ferroso) e ossidarlo affinché venga depositato come Fe^{3+} (ione ferrico).

Il rapporto fra le due proteine omologhe nel complesso dipende dal livello relativo di espressione dei due geni. Le subunità che compongono la struttura hanno un peso molecolare di 19 kDa (catena leggera L) e 21 kDa (catena pesante H).

Il rapporto tra quantità di catene H e L varia a seconda del tessuto di provenienza della ferritina. La preponderanza di catene leggere L è tipica delle macromolecole con ampia funzione di deposito mentre quelle con preponderanza di catene H presentano una maggiore capacità di tamponamento dei radicali liberi citoplasmatici con conseguente limitazione del danno intracellulare.

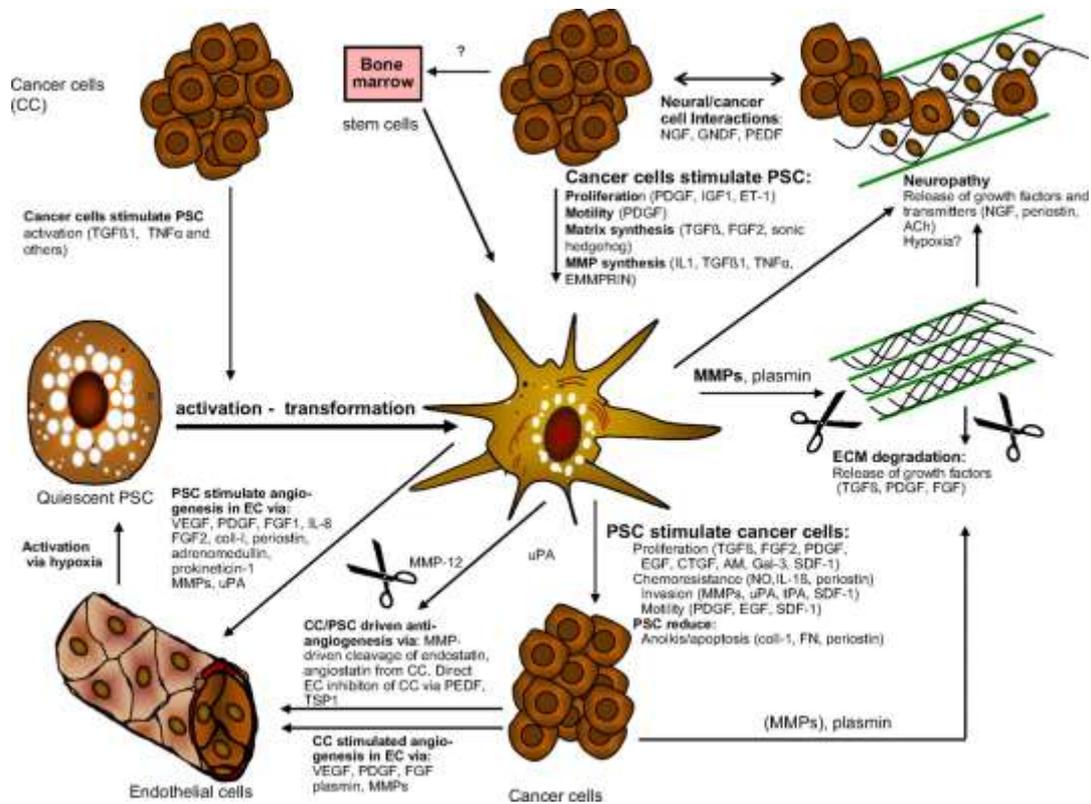
La ferritina può essere glicosilata prima di essere rilasciata in circolo (GF). Generalmente la quota glicosilata è presente in circolo in una percentuale che oscilla tra il 50 e l'80 per cento.

Di norma, alla nascita, i valori della ferritina nel corpo umano sono lievemente più elevati; il neonato può avere valori compresi tra 25 a 200 ng/mL, che possono innalzarsi già dal primo mese fino a 600 ng/mL, per poi ridiscendere nel corso dell'adolescenza.

I valori normali nell'uomo vanno da 20 a 300 ng/mL, mentre nella donna da 12 a 150 ng/mL.

Le cellule stellate epatiche (HSC) sono miofibroblasti che, quando attivati, guidano l'infiammazione e la fibrosi che portano alla progressiva perdita della funzionalità epatica. Le concentrazioni di ferritina sierica aumentano durante l'infiammazione epatica e sono correlate alla gravità della malattia epatica cronica.

Interazioni delle cellule stellate pancreatiche con le cellule vicine nel loro microambiente.



Ach, acetilcolina; **AM**, adrenomedullina; **CC**, cellule tumorali; **Coll**, collagene; **CTGF**, fattore di crescita del tessuto connettivo; **CE**, cellule endoteliali; ECM, matrice extracellulare; **EGF**, fattore di crescita epidermico; **EMMPRIN**, induttore della metalloproteinasi della matrice extracellulare noto anche come Basigin o CD147; **ET-1**, endotelina-1; **FGF**, fattore di crescita dei fibroblasti; **GAL-3**, legante il galattoside, solubile, 3; **GDNF**, fattore neurotrofico derivato dalla linea cellulare gliale; **IGF-1**, fattore di crescita simile all'insulina 1; **IL1**, interleuchina-1; **IL8**, interleuchina-8; **MMP**, metalloproteinasi della matrice; **NGF**, fattore di crescita nervosa; **NO**, ossido nitrico; **PSC**, cellule stellate pancreatiche; **PDGF**, fattore di crescita derivato dalle piastrine; **PEDF**, fattore derivato dall'epitelio pigmentato; **SDF-1**, fattore 1 derivato dalle cellule stromali; **TGFβ1**, fattore di crescita trasformante beta-1; **TNFα**, fattore di necrosi tumorale alfa; **tPA**, attivatore tissutale del plasminogeno; **TSP1**, trombospondina 1; **uPA**, attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi; **VEGF**, fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

Si ritiene che la ferritina abbia effetti proinfiammatori e profibrogenici sulle cellule stellate epatiche. Pertanto, anziché agire come indicatore passivo della concentrazione di ferro epatico (HIC) nell'emocromatosi, la ferritina può influenzare direttamente la fibrosi.



QIMR Berghofer
Medical Research Institute

Il team del *Hepatic Fibrosis Group, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Queensland* diretto da **Grant Ramn** ne report

Wood MJ et al.

Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis.

Liver Int. 2017 Sep;37(9):1382-1388.

ha valutato se la ferritina sierica sia un migliore predittore di fibrosi epatica rispetto alle variabili precedentemente associate ad un aumento del rischio di fibrosi nell'emocromatosi.

Sono stati studiati 291 pazienti omozigoti C282Y HFE sottoposti a biopsia epatica per la stadiazione istologica della fibrosi e la misurazione dell'HIC. La regressione logistica ordinale ha determinato il modello migliore per lo stadio della fibrosi escludendo la ferritina sierica. Quindi, in questo modello è stata introdotta la ferritina sierica per valutare se il potere predittivo del modello fosse significativamente aumentato e per valutare l'effetto su altri predittori di fibrosi.

Le **analisi di regressione logistica** ordinale senza ferritina sierica hanno dimostrato che log HIC (OR 2,89; P < 0,001), sesso maschile (OR 2,93; P = 0,005), consumo di alcol (g/giorno) (OR 1,01; P = 0,004), steatosi (OR 2,86; P = 0,01), artrite (OR 2,46; P = 0,01) hanno predetto un aumento dello stadio della fibrosi (n = 217).

L'aggiunta di ferritina sierica nell'analisi multivariata ha migliorato sostanzialmente il potere predittivo del modello ($\chi^2 = 37,15$; P < 0,01) ed è stato altamente predittivo dello stadio di fibrosi (OR 5,44; P < 0,001). L'inclusione della ferritina sierica in questo modello ha reso non significativi gli effetti di HIC, sesso, alcol e steatosi.

Il team ritiene che nel **emocromatosi**, la **ferritina sierica** è un predittore migliore dello stadio della fibrosi rispetto all'HIC, al sesso, alla steatosi e all'alcol e che pertanto la **ferritina** possa svolgere un ruolo nella fibrosi piuttosto che agire semplicemente come indicatore passivo dell'accumulo di ferro.

Pochi giorni fa sempre il team del *QIMR Berghofer Medical Research Institute* ha pubblicato il report

Fernandez-Rojo MA et al.

The heavy subunit of ferritin stimulates NLRP3 inflammasomes in hepatic stellate cells through ICAM-1 to drive hepatic inflammation.

Sci Signal. 2024 Apr 2;17(830):eade4335.

Ha scoperto che la subunità pesante della ferritina (FTH) stimolava l'attivazione dell'inflammasoma nelle HSC umane e di ratto e in fettine di fegato di topi.

L'FTH si è legato alla molecola di adesione cellulare ICAM-1 sulle HSC ed è stato endocitato, portando all'innesco e all'attivazione degli inflammasomi contenenti NLRP3 e alla successiva secrezione della citochina proinfiammatoria IL-1 β .

I risultati suggeriscono che l'FTH è un modello molecolare indotto dal danno che contribuisce all'infiammazione epatica che guida la disfunzione epatica.

Qui riportiamo un meccanismo molecolare mediante il quale la subunità pesante della ferritina (FTH) contribuisce all'infiammazione epatica.

Abbiamo scoperto che FTH ha indotto l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 e la secrezione della citochina proinfiammatoria interleuchina-1 β (IL-1 β) nelle cellule stellate epatiche primarie di ratto (HSC) attraverso la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1).

FTH-ICAM-1 ha stimolato l'espressione di *Il1b*, l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 e l'elaborazione e la secrezione di IL-1 β in un modo che dipendeva dal rimodellamento della membrana plasmatica, dall'endocitosi mediata dalla clatrina e dalla destabilizzazione lisosomiale.

La segnalazione FTH-ICAM-1 agli endosomi iniziali ha stimolato l'espressione di *Il1b*, il che implica che questa segnalazione endosomiale ha innescato l'attivazione dell'inflammasoma nelle HSC.

Al contrario, la destabilizzazione lisosomiale era necessaria per la secrezione di IL-1 β indotta da FTH, suggerendo che il danno lisosomiale attivava gli inflammasomi. FTH ha indotto la produzione di IL-1 β in fette di fegato di topi wild-type ma non in quelle di topi *Icam1* $-/-$ o *Nlrp3* $-/-$.

Pertanto, FTH segnala attraverso il suo recettore ICAM-1 sulle HSC per attivare l'inflammasoma NLRP3. Ipotizziamo che questo percorso contribuisca all'infiammazione epatica, un processo chiave che stimola la fibrogenesi epatica associata alla malattia epatica cronica

Il cancro tra 25 anni



Si prevede che entro il 2050 le nuove diagnosi di cancro raggiungeranno i 35 milioni in tutto il mondo, rispetto ai 20 milioni di casi diagnosticati nel 2022, secondo il rapporto 2024 *dell'American Cancer Society* sulle statistiche globali sul cancro.

Il rapporto è stato pubblicato il 4 aprile su *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Le nuove stime si basavano esclusivamente sulla crescita prevista della popolazione, hanno detto i ricercatori:

"L'aumento dei casi di cancro previsti entro il 2050 è dovuto esclusivamente all'invecchiamento e alla crescita della popolazione, assumendo che gli attuali tassi di incidenza rimangano invariati,"



Hyuna Sung, autore del nuovo rapporto e uno dei principali scienziati della sorveglianza del cancro presso l'ACS, ha detto in un comunicato stampa.

"In particolare, la prevalenza di importanti fattori di rischio come il consumo di una dieta non sana, l'inattività fisica, il consumo eccessivo di alcol e il fumo di sigaretta stanno aumentando in molte parti del mondo e probabilmente aggraveranno il futuro peso del cancro salvo eventuali interventi su larga scala".

Ecco altri quattro risultati chiave del rapporto:

Nel 2022 sono stati diagnosticati di recente circa **20 milioni di casi di cancro** e quasi **10 milioni di persone sono morte di cancro in tutto il mondo**.

A livello globale, il **cancro al polmone è il tumore più comunemente diagnosticato** e la principale causa di morte per cancro.

Nel 2022 sono stati diagnosticati quasi **2,5 milioni di casi di cancro ai polmoni** e quasi 2 milioni di decessi.

Negli uomini, l'incidenza del **cancro del polmone** è seguita dai tumori **della prostata** e del **colon-retto** e dai **tumori del fegato e del colon-retto** per quanto riguarda i tassi di mortalità.

Nelle donne, il **cancro al seno** è il tumore più comunemente diagnosticato e la principale causa di morte per cancro, seguito dai tumori del **polmone, del colon-retto e della cervice**.