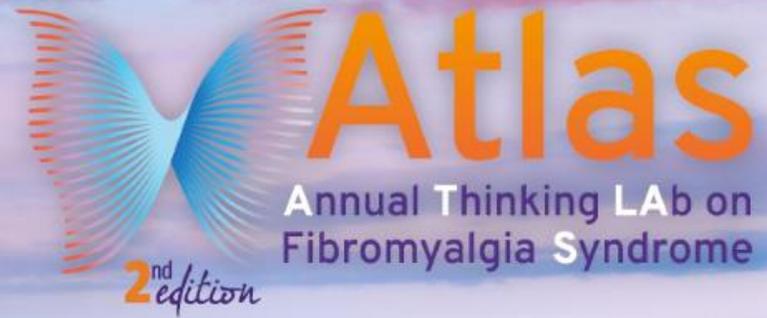


MATERA | 18-20
CASA CAVA | MAGGIO
2023



Biomarkers

Laura Bazzichi
Reumatologia
IRCCS Galeazzi Sant'Ambrogio Milano

Il problema della diagnosi



- Molteplici aggiustamenti ai criteri sono seguiti con la revisione più recente centrata su una combinazione di dolore più una varietà di altri sintomi.
- Nonostante questi cambiamenti, molti medici non hanno ancora la formazione adeguata per diagnosticare la FM .
- I pazienti con sintomatologia mal definita sono raggruppati nella categoria FM in modo inappropriato .
- I criteri più recenti per la diagnosi sono soggetti a errori a causa della soggettività negli elementi dell'indagine indice di dolore diffuso (WPI) e scala di gravità dei sintomi (SSS)
- Inoltre, un numero significativo di medici non utilizza i criteri e utilizza invece il proprio "acume clinico", che spesso non è corretto
- In effetti, la maggior parte dei pazienti che ricevono una diagnosi di FM da un operatore sanitario non soddisfano i criteri di FM emessi

A Survey of Physicians' Knowledge and Adherence to the Diagnostic Criteria for Fibromyalgia ^{FREE}

Dinesh Kumbhare, MD, PhD, FRCPC, FAAPMR ✉, Sara Ahmed, HBSc, Tori Sander, HBSc, Liza Grosman-Rimon, PhD, John Srbely, PhD [Author Notes](#)

La formazione del medico specialista è stata positivamente correlata con la conoscenza dei criteri. La conoscenza generale dei medici non era completa ed era molto scarsa per i criteri del 1990 e del 2010. Il cinquantuno per cento dei medici ha utilizzato una serie di criteri nella loro pratica e il 49% ha usato il loro acume clinico.

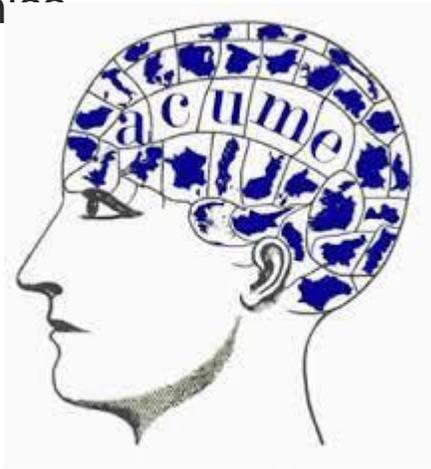
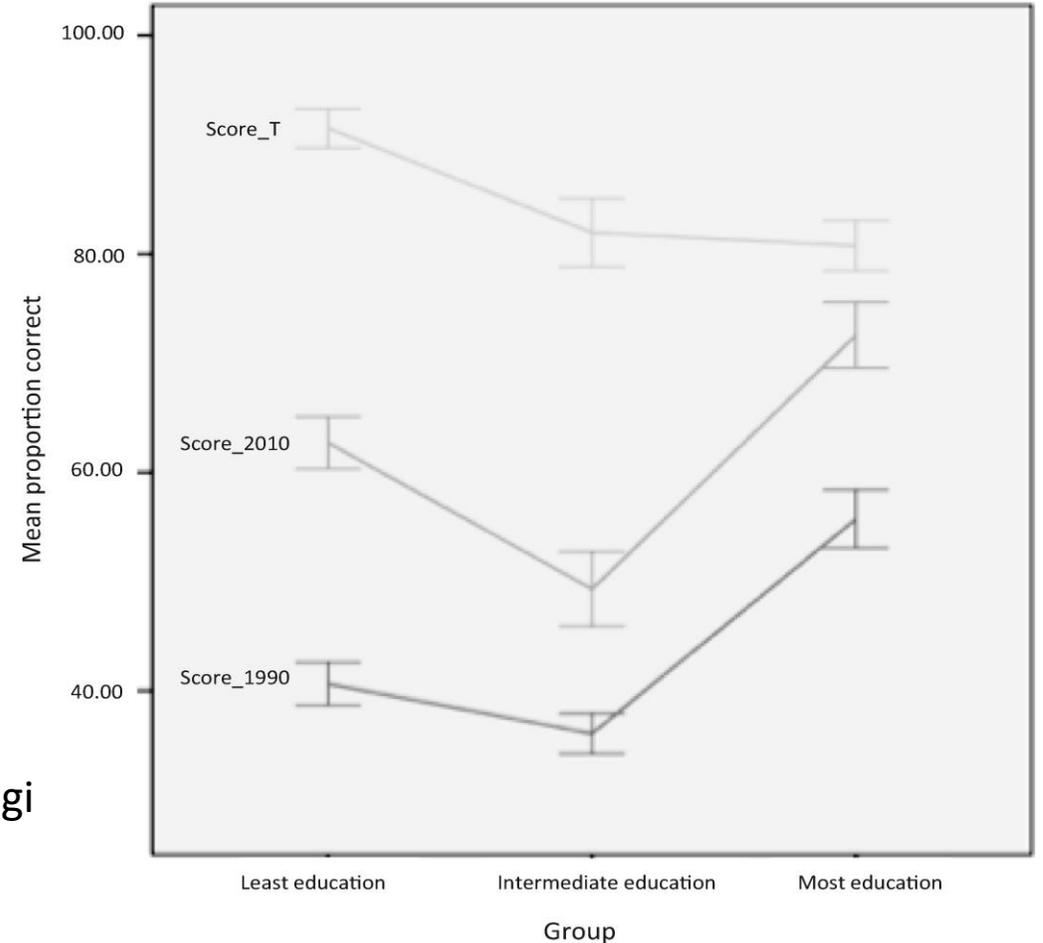


Figura 2 Proporzione media punteggi corretti su ciascuna sezione del questionario per ciascun gruppo di medici.



BIOMARCATORE

Un biomarcatore è un indicatore biologico, come una sequenza di DNA o una proteina, che è correlato con una data malattia o con una risposta a un determinato trattamento.

Per essere valido, un marcatore

1.deve poter essere misurato con precisione

2.deve possedere un alto valore prognostico o predittivo,



Biomarcatori impiegati nel processo clinico

- **DIAGNOSTICI**
- **PROGNOSTICI**
- **PREDITTIVI**
- **FARMACODINAMICI**



SE FVE UN MARCHA T O R E P E R D I A G N O S I D I F M

- La diagnosi di FM è complessa perché non ha caratteristiche biochimiche, di imaging o patologiche specifiche e riproducibili
- Di solito si basa sui risultati dell'anamnesi e dell'esame fisico.
- Il paziente *spesso prova frustrazione per la mancanza di una diagnosi strumentale ed ematochimica.*
- E ci sono professionisti *della salute che considerano la malattia come inesistente o immaginaria.* Tuttavia, è una sindrome complessa associata a sintomi multipli e la sua diagnosi è impegnativa



Perché un Biomarcatore ??

- Disturbo di sensitizzazione centrale
- 50% neuropatia delle piccole fibre
- Cluster di malattie sfumato
- Comorbidità psichiatrica fino al 70%
- Diagnosi clinica e di esclusione overlapp
- Difficoltà al riconoscimento di malattia cronica
- Malattia frequente



Preliminary identification of key clinical domains for outcome evaluation in fibromyalgia using Delphi methods: the Italian experience

F. Salaffi¹, A. Ciapetti¹, P. Sarzi Puttini², F. Atzeni², C. Iannuccelli³,
M. Di Franco³, M. Cazzola⁴, L. Bazzichi⁵

Reumatismo, 2012; 64 (1): 28-35

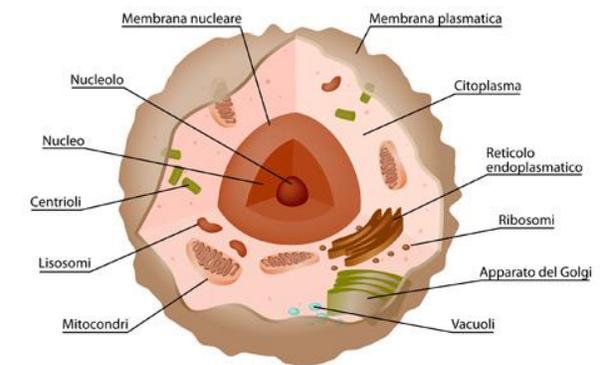
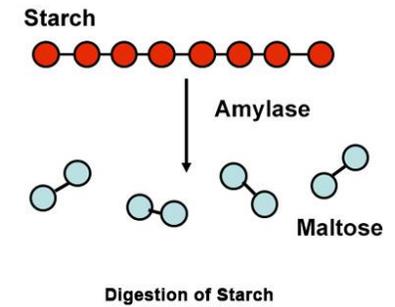
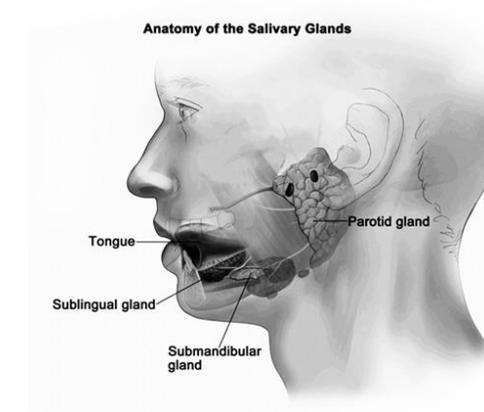
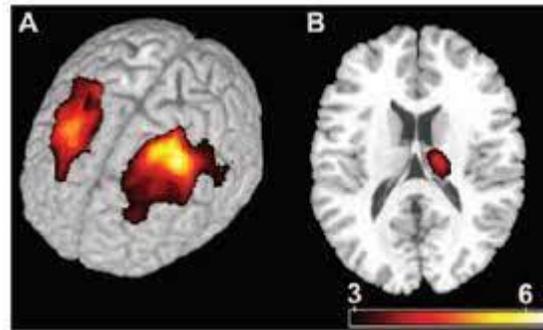
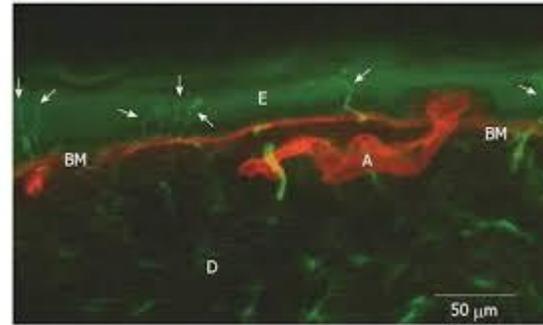


DOMINI CLASSIFICATI PER RILEVANZA DAI PAZIENTI

Dominio	Items	Frequency	Mean importance (MI)	Frequency importance product (FIP)
1. Dolore	Dolore o disagio fisico; articolazioni dolenti; dolorabilità alla palpazione	97.3	2.9	282.2
2. Fatica	Stanchezza; scarsa energia	93.6	2.7	252.7
3. Qualità del sonno	Difficoltà ad addormentarsi; insonnia; risvegli frequenti	90.1	2.6	234.3
4. Funzione multidimensionale	Difficoltà nei movimenti, nel camminare o svolgere esercizi; difficoltà nello svolgere normali attività, compromissione dell'attività lavorativa, scolastica ed impatto nella vita quotidiana	89,8	2.6	233,5
5. Depressione	Sentirsi tristi, demotivati, pessimisti, isolati, svogliati	81.5	2.4	195.6
6. Sensibilità a stimoli esterni	Sensibilità a suoni, luci, odori e/o al freddo	78.3	2.4	187.9
7. Ansia	Sentirsi frustrati; essere preoccupati; avere paura	76.1	2.3	175.0
8. Disturbi cognitivi	Difficoltà nel ricordare o pensare; perdita di memoria; difficoltà nel concentrarsi	74.7	2.1	156.9

Principali biomarcatori ...Dove

Salivari
Sangue
Cellule
Apparti
Strumentali



FM malattia autoimmune ?

Il trattamento della FMS è diretto alla gestione dei sintomi, che include l'inibizione/modulazione di un sistema nervoso centrale che reagisce in modo eccessivo. Solo 30% dei pazienti riporta un miglioramento del 30% grazie al trattamento. Questa modesta efficacia suggerisce che il trattamento farmacologico non mira alla causa.

Ipotizziamo che la FMS sia un'autoimmunità indotta da neuropatia diretta contro il tessuto nervoso.

l'ipotesi autoimmune può spiegare la predominanza femminile tra i pazienti FMS.

il testosterone e il progesterone riducono l'immunità adattativa periferica (umorale), ma facilitano l'immunità periferica innata ([Hughes e Clark, 2007](#) ; [Lai et al., 2012](#)), mentre l'opposto vale per gli estrogeni poiché sono associati alla soppressione immunitaria periferica innata, risposte umorali più forti e tolleranza centrale più debole ([Kovats, 2015](#)).

Häuser W., Henningsen P. (2014). Fibromyalgia syndrome: a somatoform disorder. *Eur. J. Pain* 18 1051-1059

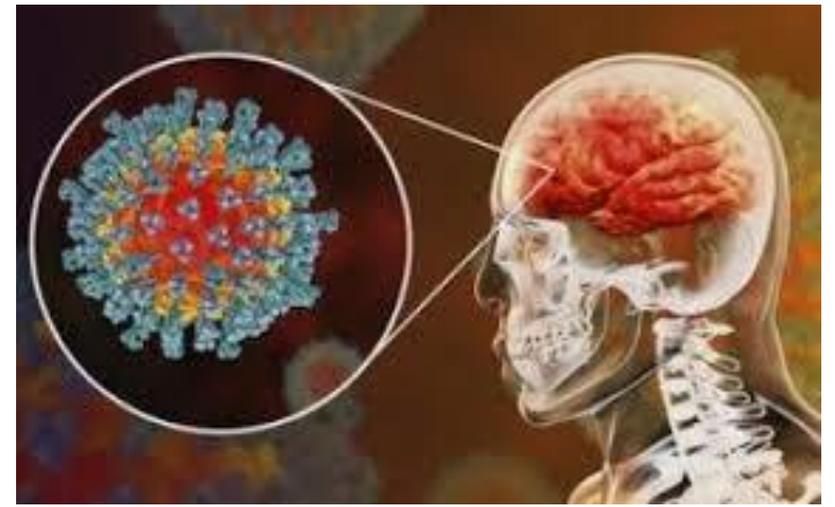
Autoimmunità verso sistema nervoso. Cosa lo fa scattare?



- Tra i pazienti con malattie mentali, la prevalenza sierica di autoanticorpi contro gli antigeni del tessuto nervoso è dell'11-17%. Si ritiene che varie malattie psichiatriche siano causate da un processo autoimmune o da un'infezione
- Dopo la neuropatia, le macromolecole intracellulari che in precedenza erano autoantigeni crittografati possono essere esposte e bersagliate dagli autoanticorpi.
- Nella sclerosi multipla gli oligoclonali prendono di mira le proteine intracellulari ubiquitarie. **Gli autoanticorpi della sclerosi multipla sono gli autoantigeni associati alla mielina e gli antigeni virali.**
- L'infezione sarebbe l'evento di inizio e l'autoimmunità una conseguenza.
- Tra i virus dell'herpes, il citomegalovirus sembra particolarmente adatto ad alterare la risposta immunitaria in autoimmunità, mentre i linfociti trasformati dal virus di Epstein-Barr tendono a produrre autoanticorpi.
- **Nel caso in cui l'eziologia della fibromialgia coinvolga la neuropatia mediante la riattivazione di agenti patogeni latenti, si comprende la mancata risposta al trattamento con corticosteroidi.**
- Altre infezioni o eventi neuropatici non dovrebbero essere esclusi come possibili fattori scatenanti dell'autoimmunità.

Stress e neuroinfiammazione ?

- Lo stress può debilitare il sistema immunitario e consentire la riattivazione di un'infezione latente (virale), che può causare neuroinfiammazione o neuropatia e facilitare i fenomeni autoimmuni.
- Tuttavia, i biomarcatori immunologici alterati, in particolare i livelli di CD57 e IL-8, potrebbero essere compatibili con un'infezione virale o un meccanismo autoimmune.
- Le differenze di sesso nel sistema immunitario spiegherebbero la prevalenza della FMS.
- Il sangue e il liquido cerebrospinale potrebbero essere sottoposti a screening per autoanticorpi e/o linfociti autoreattivi.



Lo screening per gli autoanticorpi diretti ai tessuti nervosi periferici e al sistema nervoso centrale dovrebbe includere i gangli delle radici dorsali, il midollo spinale, la ghiandola pituitaria e la ghiandola pineale, come possibili bersagli per autoanticorpi e linfociti autoreattivi

AUTOIMMUNITA'

> Korean J Intern Med. 2019 Mar;34(2):426-433. doi: 10.3904/kjim.2016.276. Epub 2017 Nov 24.

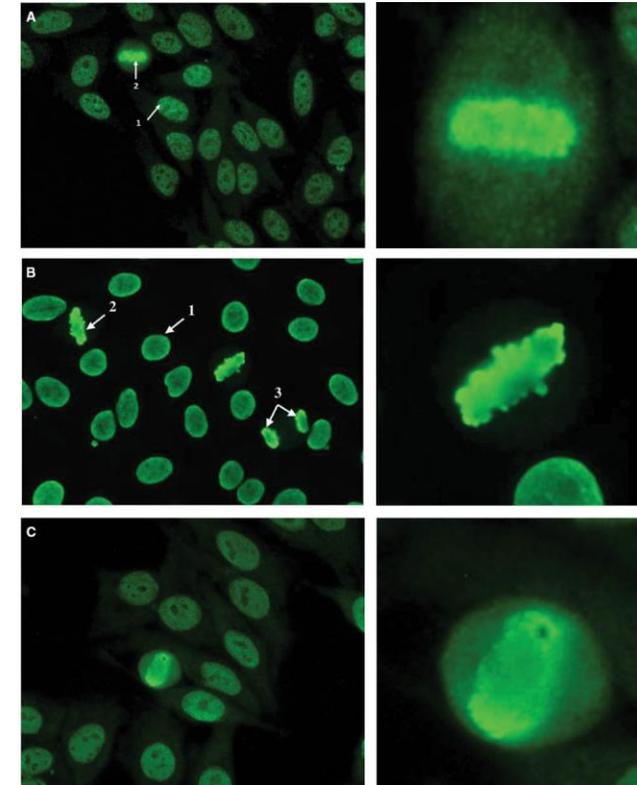
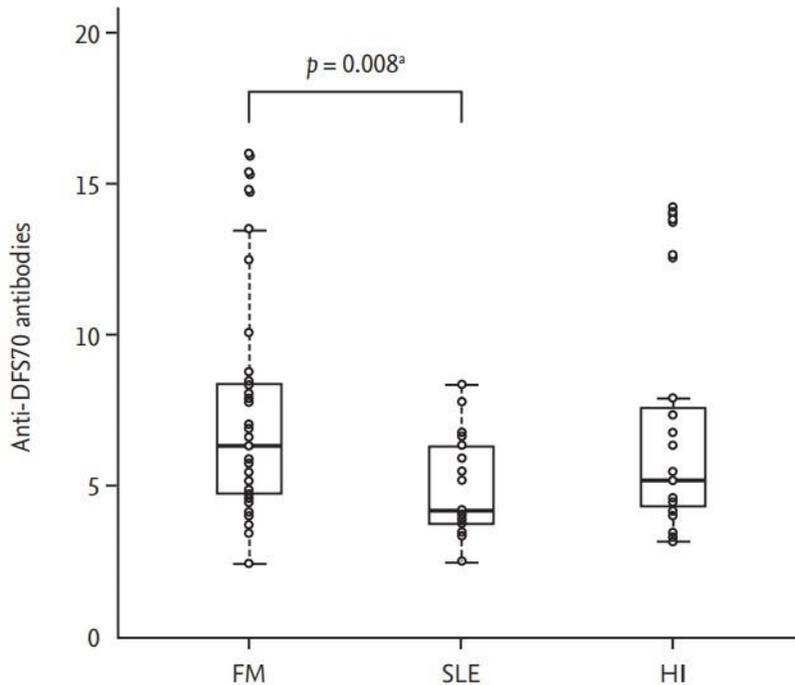
Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia

Jisoo Jeong¹, Dong Hyun Kim², Gun Park³, Suyeon Park⁴, Hyun-Sook Kim¹

La fibromialgia (FM) è una malattia reumatologica caratterizzata da dolore cronico diffuso, insieme a varie manifestazioni cliniche tra cui caratteristiche autoimmuni atipiche.

Il livello di anticorpi anti-DFS70 era significativamente più alto nei gruppi FM e HI rispetto a quelli con LES.

Anche i livelli di anticorpi anti-DFS70 erano significativamente più alti tra i pazienti con artralgia e disturbi del sonno. Gli anticorpi anti-DFS70 possono rappresentare un utile biomarcatore per la differenziazione tra FM e altre malattie autoimmuni.



KD Anti-68/48 e kD anti-45 come sottotipi di malattia

Due auto-anticorpi, il kD anti-68/48 e il kD anti-45, sono stati considerati come gli indicatori possibili per determinati sottotipi clinici della fibromialgia primaria e della fibromialgia secondaria sindrome della fatica cronica di e/dei disordini psichiatrici rispettivamente.

Di questi gli anticorpi del kD anti-68/48 sono stati associati in pazienti con la fibromialgia e la CFS. **Questi pazienti presentano tipicamente con i disordini conoscitivi o mentali come pure anomalie del sonno.**



Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, et al. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology*. 2001;40(7):806-810

Autoimmunità della tiroide

L'autoimmunità della tiroide potrebbe anche essere associata con la fibromialgia. Questa associazione è presente anche per i pazienti di artrite reumatoide. I pazienti con la fibromialgia tendono ad avere livelli elevati degli anticorpi di TPO (perossidasi di antitiroide). La presenza di autoimmunità della tiroide nella fibromialgia è stata trovata per essere associata con una **presenza concomitante di emicrania e di cefalee di tipo tensivo ed a malattia più grave**



Autoimmunità tiroidea

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-007-0636-8

ORIGINAL ARTICLE

Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity

Laura Bazzichi · Alessandra Rossi · Tiziana Giuliano ·
Francesca De Feo · Camillo Giacomelli ·
Arianna Consensi · Antonio Ciapparelli ·
Giorgio Consoli · Liliana Dell'Osso ·
Stefano Bombardieri

La tiroidite autoimmune è stata descritta in numerose malattie a carattere infiammatorio.

Rilevate elevate percentuali di anticorpi anti-tiroide nei pazienti affetti da FM (41%).

I pazienti con autoAb mostravano maggiore incidenza di:

- sonno non ristoratore
- diarrea
- xeroftalmia
- crampi
- cefalea
- reflusso gastro esofageo
- stranguria
- l'allodinia
- la faringodinia
- la visione offuscata e la xeroftalmia

} statisticamente significative

I pazienti in menopausa hanno un FIQ score più elevato e maggiore % di TgAb.

AUTOAb + → allodinia specifica e peggiore qualità della vita.

Autoimmunità e Fibromialgia

Available online <http://arthritis-research.com/content/9/5/R86>

Research article

Open Access

Antipolymer antibody in Italian fibromyalgic patients

Laura Bazzichi¹, Camillo Giacomelli², Francesca De Feo¹, Tiziana Giuliano¹, Alessandra Rossi², Marica Doveri¹, Chiara Tani¹, Russell B Wilson³ and Stefano Bombardieri¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, University of Pisa, Pisa, Italy

²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy

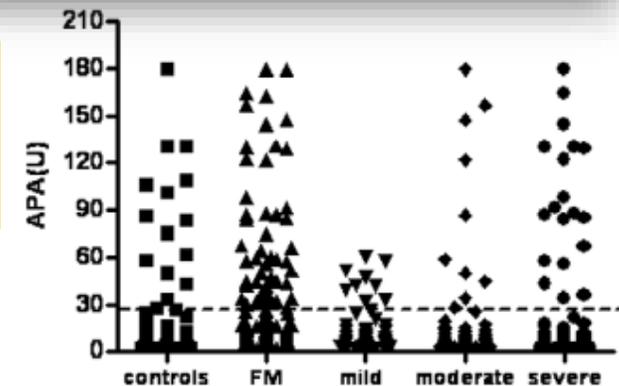
³Autoimmune Technologies, L.L.C. 1010 Commons Suite 1705, New Orleans, LA 70112, USA

Corresponding author: Laura Bazzichi, lbazzichi@int.med.unipi.it

Received: 21 May 2007 Revisions requested: 10 Jul 2007 Revisions received: 27 Jul 2007 Accepted: 6 Sep 2007 Published: 6 Sep 2007



Rispetto alla letteratura abbiamo trovato una percentuale nettamente più bassa di sieropositività.



I livelli serici di APA correlano inversamente con l'età dei pazienti.

Il sottogruppo di pazienti con APA >30 U presentano sintomi più severi di malattia come la fatica, e correlazione con FIQ, IL-1

Infiemmazione



> Isr Med Assoc J. 2021 Dec;23(12):801-804.

Inflammatory Markers in the Diagnosis of Fibromyalgia

Rola Khamisy-Farah ^{1 2}, Eliyahu Fund ^{2 3}, Shir Raibman-Spector ⁴, Mohammed Adawi ^{3 5}

Precedenti studi hanno mostrato una correlazione tra biomarcatori infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP) e l'attività FMS, suggerendo che una componente infiammatoria può svolgere un ruolo nella patogenesi di questa malattia.

Correlazione fra esame emocromocitometrico completo (CBC) come i linfociti neutrofili rapporto (NLR), rapporto piastrine-linfociti (PLR), valore medio delle piastrine (MPV), larghezza di distribuzione dei globuli rossi (RDW) e proteina C-reattiva (CRP) e FMS.

riscontrato livelli significativamente più elevati di CRP, MPV e PLR e una conta dei linfociti inferiore nel gruppo FMS rispetto al gruppo di controllo.

INFIAMMAZIONE

Endocan è un nuovo proteoglicano solubile di dermatan solfato derivato dall'endotelio.



> Clin Lab. 2018 Mar 1;64(3):405-410. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171024.

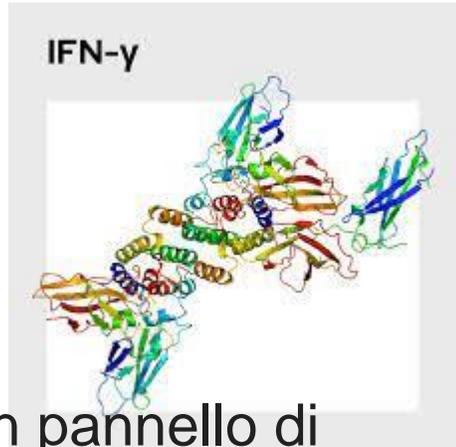
Could Endocan, a Marker of Inflammation and Endothelial Dysfunction, be a New Diagnostic Marker for Fibromyalgia?

Cuma Mertoglu, Murat Gunay, Onur Yerligok

- Negli ultimi anni, l'endocano è stato segnalato come un importante biomarcatore per l'infiammazione e la disfunzione endoteliale.
- Nel gruppo di pazienti, il livello sierico di endocano è risultato più alto ($p < 0,0001$).
- Endocan aveva una sensibilità e specificità significativamente elevate per la diagnosi di fibromialgia sensibilità: 88,5%, specificità: 89,7%.
- **L'infiammazione subclinica e la disfunzione endoteliale sono importanti nella fisiopatologia della fibromialgia.**
- L'aumento dell'endocan non solo chiarisce questo meccanismo, ma si presenta anche come un importante potenziale marker per la fibromialgia

Inflammation and Interferon Signatures in Peripheral B-Lymphocytes and Sera of Individuals With Fibromyalgia

Serena Fineschi ^{1 2}, Joakim Klar ³, Kristin Ayoola Gustafsson ³, Kent Jonsson ^{2 4}, Bo Karlsson ², Niklas Dahl ³



Studio del profilo di espressione genica nelle cellule B periferiche, e un pannello di proteine sieriche infiammatorie, in 30 pazienti FM e 23 individui sani di controllo.

L'analisi della sequenza di RNA ha rivelato 60 geni differenzialmente espressi confrontando i due gruppi.

- **Il gruppo di pazienti FM ha mostrato una maggiore espressione di venticinque geni regolati dall'interferone, come S100A8 e S100A9, VCAM, CD163, SERPINA1, ANXA1 e un aumento dei livelli di interferone.**
- **Inoltre, la FM è stata associata a livelli elevati di 19 proteine sieriche infiammatorie, come IL8, AXIN1, SIRT2 e STAMBP, correlate al punteggio di gravità della FM.**
- **Insieme, i risultati mostrano che la FM è associata a una firma dell'interferone nelle cellule B e ad un aumento dei livelli di una serie di proteine sieriche infiammatorie.**
- **I nostri risultati forniscono ulteriore supporto per l'attivazione immunitaria nella patogenesi della FM ed evidenziano biomarcatori candidati per la diagnosi e l'intervento nella gestione della FM.**



TLAR 1947

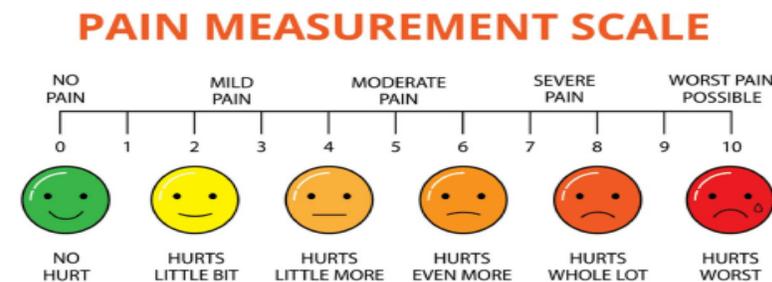
Arch Rheumatol 2019;34(2):123-129
doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.6733

ORIGINAL ARTICLE

Pro-inflammatory Cytokines and Oxidized Low-Density-Lipoprotein in Patients With Fibromyalgia

Funda Canpolat KUTU¹, Şenay ÖZDOLAP², Selda SARIKAYA²

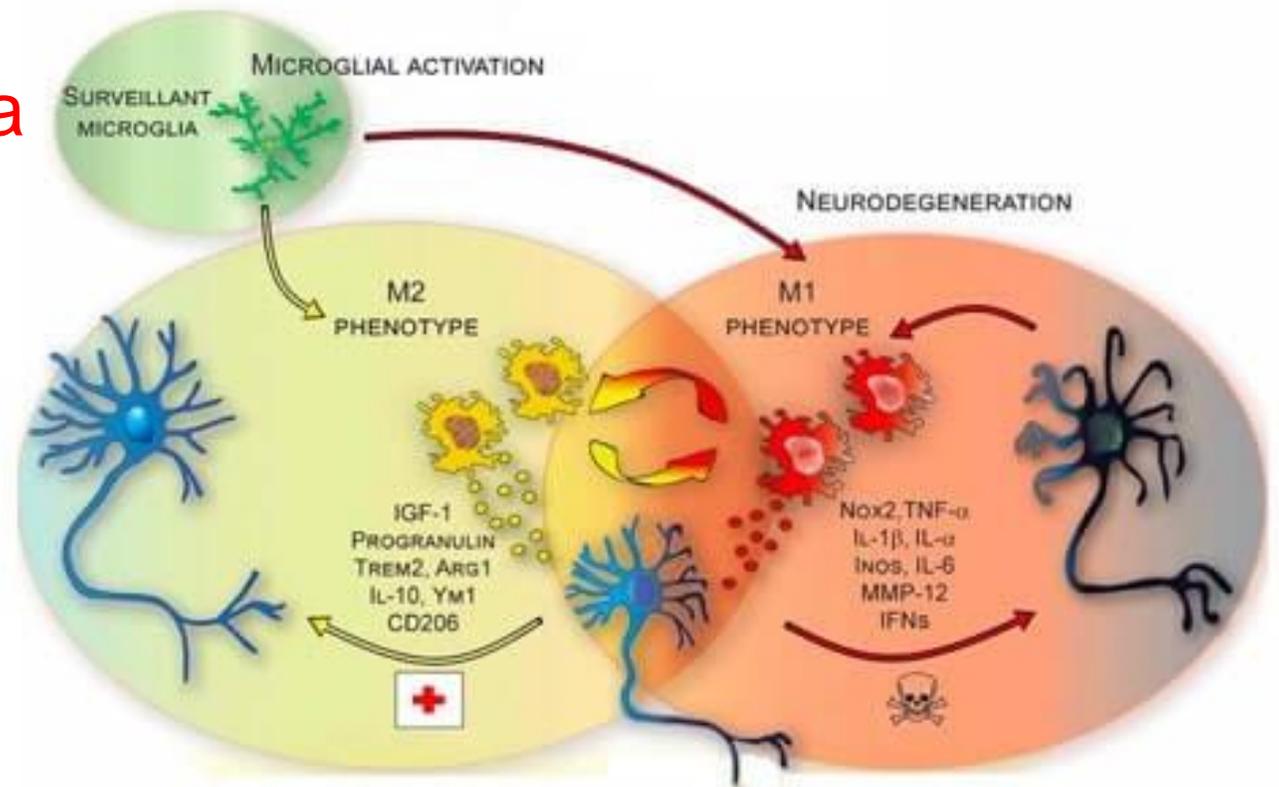
- In questo studio i livelli di citochine (TNF- α , IL-1 β , IL-8) e biomarcatore dello stress ossidativo (Ox-LDL) non sono più elevati nei pazienti affetti da FM.
- Ma la **intensità del dolore** FM appare correlato con i livelli di TNF- α , IL-8 e Ox-LDL.



Citochine e Fibromilagia

STRESS

Non sono presenti marker biochimici diagnostici o test strumentali su cui basare la diagnosi di fibromialgia.



I livelli pro-infiammatori delle citochine IL-1RA, IL-6 e IL-8 sono aumentati e le citochine antinfiammatorie sono diminuite nella fibromialgia.

Si trova anche che le chemochine sono aumentate nei pazienti con fibromialgia.

L'alterazione dei livelli di chemochine può spiegare la sensibilizzazione centrale in questi pazienti.

Citochine e Fibromialgia

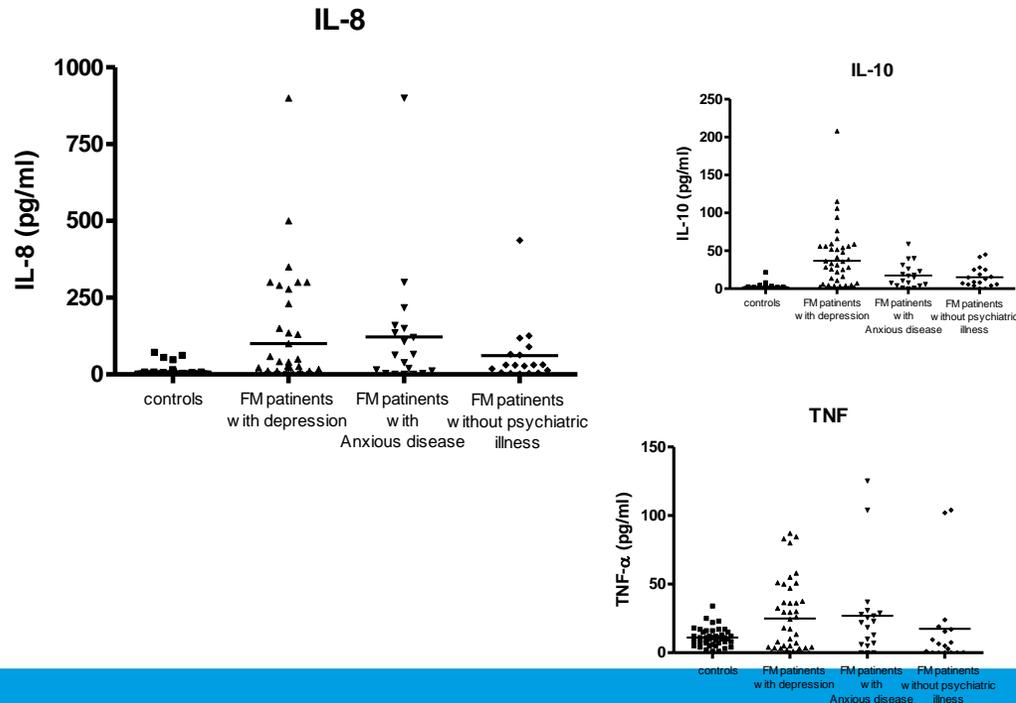
Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations

L. Bazzichi¹, A. Rossi², G. Massimetti², G. Giannaccini², T. Giuliano¹, F. De Feo², A. Ciapparelli², L. Dell'Osso², S. Bombardieri¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology; ²Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy.

Clinical and Experimental Rheumatology 2007; 25: 225-230.

Elevati livelli di IL-8, IL-10 e TNF- α suggeriscono la presenza di un sistema di risposta infiammatoria (IRS) nei pz FM. I livelli elevati di interleuchine trovati nei pazienti Fibromialgici, suggeriscono l'attivazione del sistema immunitario con aspetti di cronicizzazione



Abbiamo diviso i pazienti FM in studio in base alla comorbidità psichiatrica (depressi, ansiosi e senza alcuna patologia psichiatrica).

Abbiamo osservato livelli più elevati di IL-10, di IL-8 e TNF- α nei tre gruppi di pazienti, rispetto ai controlli sani.

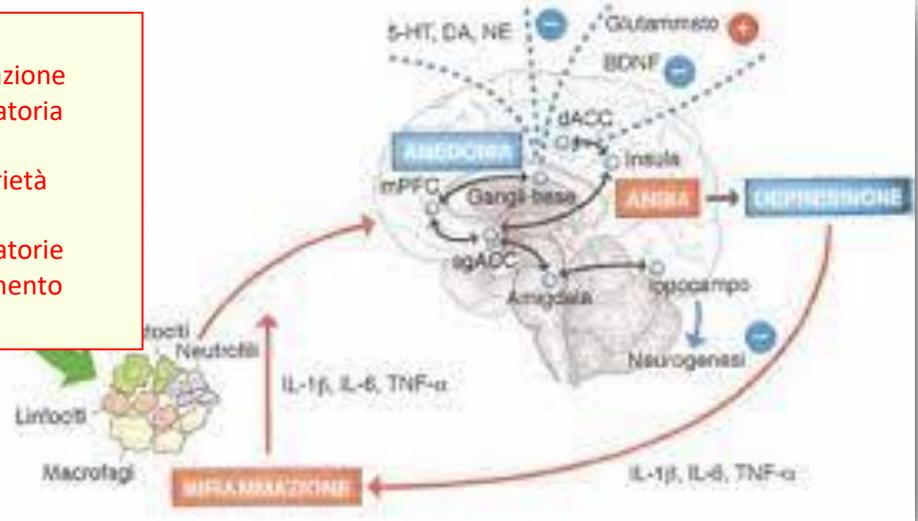
Sono state trovate correlazioni tra

IL-10 e FIQ

TNF- α e FIQ

IL-6 e dolore, FIQ total score, IL-10

STRESS
 Alimentazione
 infiammatoria
 Obesità
 Sedentarietà
 Malattie
 infiammatorie
 Inquinamento
 farmaci



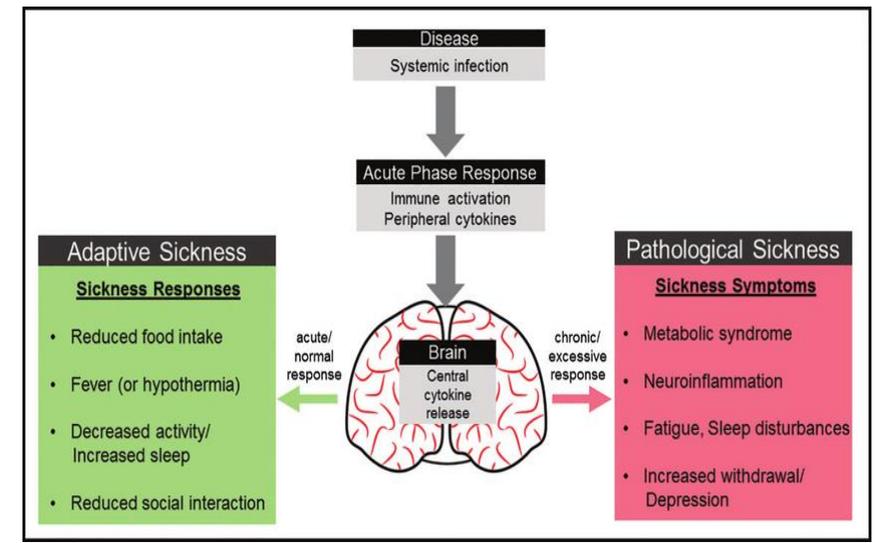
IL-17 ↑

IL-8 promuove il dolore simpatico, può svolgere un ruolo importante nella frequenza del dolore nella fibromialgia. Sono rapido movimento oculare, allodinia

Citochine e loro associazioni con sintomi potenzialmente rilevanti per la fibromialgia

Citochine	Associazione
TNF-a	Stress, sonno REM, allodinia, affaticamento, depressione
IL-1b	Stress, febbre, stanchezza, sonno, mialgia
IL-2	Mialgia, disfunzione cognitiva
IL-6	Stress, stanchezza, iperalgesia, depressione, attiva il sistema nervoso simpatico
IL-8	<u>La sostanza P stimola la produzione, il dolore simpatico, il sonno REM</u>
IL-10	Blocca il dolore

TNF-a: fattore di necrosi tumorale alfa; REM: movimento oculare rapido; IL-1b: Interleuchina-1 beta; IL-2: interleuchina-2; IL-6: interleuchina-6; IL-8: interleuchina-8; IL-10: interleuchina-10.



Marcatori ematici per la diagnosi di FM.

Marcatori	Tipo di studio
Autoanticorpi classici (SS-A/Ro, SS-B/La, ANA e RF)	Umano
Autoanticorpi specifici (SP-1, CA6, PSP)	
Neuropeptidi	Umano
BDNF	Umano
Glutammato	Umano
Citochine infiammatorie	Umano
Analisi proteomica	Umano
Analisi metabolomica	Umano

Altri marcatori

- Il **neuropeptide Y** riduce e induce il dolore. I livelli plasmatici del neuropeptide Y sono stati scoperti essere sostanzialmente inferiori nei pazienti con fibromialgia rispetto ai soggetti normali, ma anche sostanzialmente elevati nei pazienti con fibromialgia rispetto ai soggetti normali in studi successivi. I livelli sierici della **sostanza P** si sono dimostrati sostanzialmente più alti nei soggetti con fibromialgia rispetto ai controlli sani in due diversi studi.
- Alcuni studi hanno anche indicato il coinvolgimento del BDNF nelle sindromi dolorose. **I livelli sierici di BDNF sono stati scoperti essere notevolmente aumentati nei pazienti con fibromialgia rispetto ai controlli sani in alcuni studi.**
- I pazienti con fibromialgia mostravano livelli più elevati di composti del **glutammato nell'amigdala destra e il dolore era associato a livelli elevati di glutammato nel talamo sinistro rispetto ai controlli sani.**

Nella FM alterazione delle vie del dolore centrale alterate



AUMENTO SIERICO

- sostanza neuropeptidica P (SP) ed analogo strutturale emocinina-1 (HK-1)
- citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF IL 17

Ipotizziamo che i mastociti talamici contribuiscano all'infiammazione e al dolore, rilasciando molecole neurosensibilizzanti che includono istamina, IL-1 β , IL-6 e TNF, nonché neuropeptide Y, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), HemoKinina-1 e SP.

Queste molecole potrebbero stimolare i neuroni nocicettivi talamici direttamente o tramite la stimolazione della microglia nel diencefalo.



NEUROINFIAMMAZIONE



> J Proteomics. 2019 Jan 6;190:35-43. doi: 10.1016/j.jprot.2018.04.014. Epub 2018 Apr 12.

Systematic analysis of the cerebrospinal fluid proteome of fibromyalgia patients

Payam Emami Khoonsari ¹, Sravani Musunri ², Stephanie Herman ¹, Camilla I Svensson ³, Lars Tanum ⁴, Torsten Gordh ⁵, Kim Kultima ⁶

Analisi proteomica sul liquido cerebrospinale (CSF) da pazienti FM e controlli.

Identificate quattro proteine, discriminanti : **apolipoproteina C-III, proteina legante la galectina-3, malato deidrogenasi citoplasmatico e la proteina precursore del neuropeptide ProSAAS.**

Queste proteine sono coinvolte nell'attività della lipoproteina lipasi (LPL), nella segnalazione infiammatoria, nel metabolismo energetico e nella segnalazione dei neuropeptidi.

In questo contesto, i nostri risultati possono far luce sul potenziale valore del proteoma CSF per la diagnosi oggettiva di FM.

Stress Ossidativo

> *Biology* (Basel). 2022 Jun 19;11(6):935. doi: 10.3390/biology11060935.

Oxidative Stress Biomarkers and Quality of Life Are Contributing Factors of Muscle Pain and Lean Body Mass in Patients with Fibromyalgia

Jousielle Márcia Dos Santos^{1 2}, Ana Cristina Rodrigues Lacerda^{1 2 3},
Vanessa Gonçalves César Ribeiro¹, Pedro Henrique Scheidt Figueiredo², Sueli Ferreira Fonseca¹,
Vanessa Kelly da Silva Lage¹, Henrique Silveira Costa², Vanessa Pereira Lima², Borja Sañudo⁴,
Mário Bernardo-Filho⁵, Danúbia da Cunha de Sá Caputo⁵, Vanessa Amaral Mendonça^{1 2 3},
Redha Taiar⁶

- Nella FM c'è aumento delle specie reattive all'ossigeno come una delle possibili cause della fibromialgia (FM). Inoltre, è plausibile che uno squilibrio nei marcatori redox possa essere associato all'amplificazione del dolore e della astenia nei pazienti con FM.



Abbiamo osservato che livelli ematici più bassi di antiossidanti e scarsa qualità della vita spiegano il 21% del maggiore dolore muscolare.

Alti livelli ematici di stress ossidativo, peggiori prestazioni muscolari e scarsa qualità della vita spiegano il 27% della massa magra inferiore nei pazienti con FM.

Maggiori quantità di perossidazione lipidica e riduzioni dei livelli di antiossidanti, oltre a prestazioni muscolari inferiori e scarsa qualità della vita, sono possibili contributori indipendenti a un maggiore dolore muscolare e a una minore massa corporea magra nei pazienti con FM.

Stress ossidativo



> Acta Medica (Hradec Kralove). 2019;62(1):12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40.

Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome

Ayca Tuzcu ¹, Rabia Aydogan Baykara ², Murat Alışık ³, Ahmet Omma ⁴, Günseli Karaca Acet ², Erdal Dogan ², Medine Cumhuri Cure ⁵, Fatih Duygun ⁶, Erkan Cure ⁷, Ozcan Erel ⁸

Lo stress ossidativo può svolgere un ruolo importante nell'eziologia della FMS.

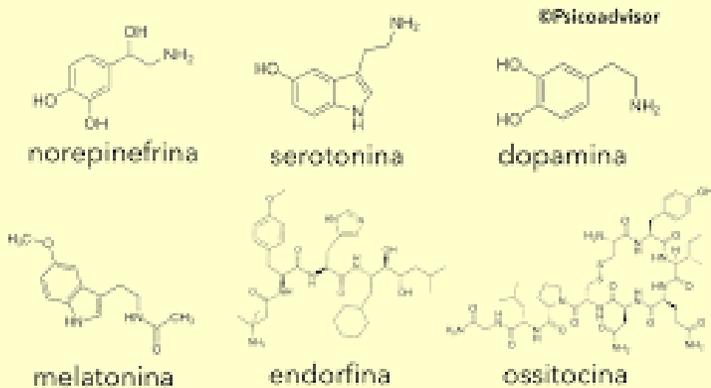
Il gruppo tiolo è un antiossidante molto forte. Abbiamo indagato se l'omeostasi tiolo / disolfuro nella FMS è alterata o meno.

I livelli di tiolo nativo dei pazienti FMS erano significativamente più bassi rispetto ai valori del gruppo di controllo.

Tuttavia, i livelli di disolfuro dei pazienti FMS erano significativamente più alti rispetto agli individui sani.

Nei pazienti FMS, c'era una correlazione significativa tra la diminuzione dei livelli di tiolo e un aumento dei livelli di disolfuro con i punteggi FIQ.

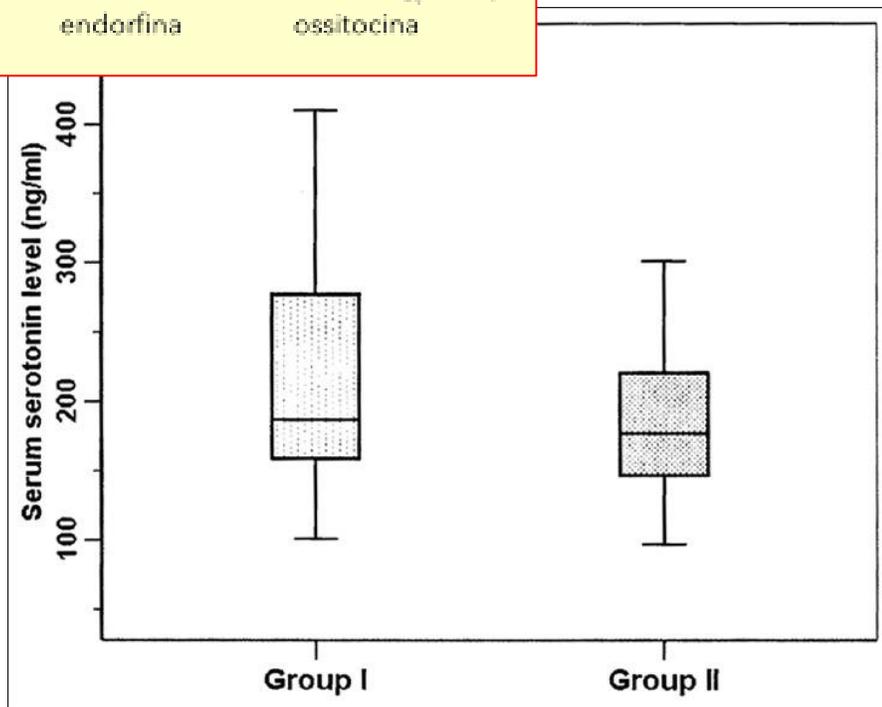
La chimica della felicità



> J Res Med Sci. 2018 Aug 23;23:71. doi: 10.4103/jrms.JRMS_859_17. eCollection 2018.

Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices

I risultati di questo studio hanno mostrato che i livelli sierici di serotonina sono bassi nei pazienti con FM rispetto agli individui sani e questi livelli non sono correlati con gli indici dei sintomi clinici o delle piastrine nel sangue.

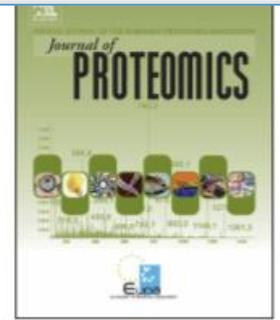


Boxplot ha mostrato un significativo ($P = 0,026$) basso livello di serotonina sierica ($\mu\text{g} / \text{ml}$) dei pazienti con fibromialgia (Gruppo II) rispetto a individui sani (Gruppo I)

Proteomic of whole saliva

Putative salivary biomarkers useful to differentiate patients with fibromyalgia

Federica Ciregia, Camillo Giacomelli, Laura Giusti, Claudia Boldrini, Isabella Piga, Pasquale Pepe, Arianna Consensi, Sara Gori, Antonio Lucacchini, Maria R. Mazzoni, Laura Bazzichi



- Un'analisi proteomica della saliva eseguita su pazienti affetti da FM, confrontata con controlli sani, pazienti con emicrania e pazienti con artrite reumatoide, ha mostrato una maggiore espressione di diverse proteine come
 - serotransferrina
 - alfa-enolasi
 - phosphoglycerate-mutase-I e transaldolase.



SEROTRANFERRINA

È una proteina di trasporto ferro-legante responsabile del trasporto del ferro da siti di assorbimento a quelle di stoccaggio e utilizzo, e svolge un ruolo importante nel processo infiammatorio.

- Aumento espressione **TRANSALDOLASI** (enzima coinvolto nella fase non ossidativa dei pentosi, che è coinvolto nella formarmazione di NADPH. In risposta allo stress ossidativo, potrebbe verificarsi una over espressione della transaldolasi, giustificata dalla presenza di NADPH, cofattore essenziale nel limitare il danno ossidativo tissutale.
- Aumento dei livelli di **FOSFOGLICERATO MUTASI 1 (PGAM1)**: La fosfoglicerato mutasi (o fosfogliceromutasi) è una mutasi, cioè un enzima appartenente al gruppo delle isomerasi (*EC-Number 5.4.2.4*), che catalizza l'ottava reazione della glicolisi. Converte, infatti, il 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato

Meccanismi coinvolti nella FM:

Risposta infiammatoria

Alterazione dell'utilizzazione del glucosio

Disregolazione del metabolismo ossidativo

Disturbi dell'umore

ALFA ENOLASI

l' alfa - enolasi è un enzima multifunzionale che, così come il suo ruolo nella glicolisi , gioca un ruolo in vari processi quali come controllo della crescita , la tolleranza all'ipossia e reazioni allergiche e stimola la produzione di immunoglobuline .

Saliva

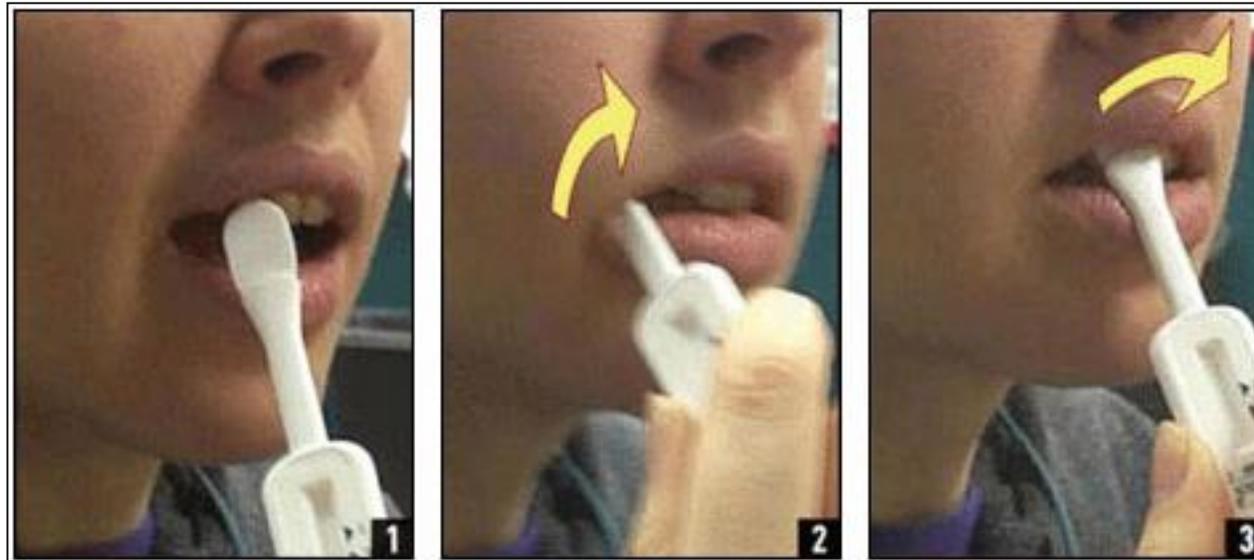
Review > Diagnostics (Basel). 2021 Jan 3;11(1):63. doi: 10.3390/diagnostics11010063.

Application of Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Fibromyalgia

Rebeca Illescas-Montes^{1 2}, Víctor J Costela-Ruiz^{1 2}, Lucía Melguizo-Rodríguez^{1 2},
Elvira De Luna-Bertos^{1 2}, Concepción Ruiz^{1 2 3}, Javier Ramos-Torrecillas^{1 2}

- I biomarcatori salivari utilizzati nella diagnosi di FM includono:
- **cortisolo, calgranulina, e gli enzimi α -amilasi, transaldolasi e fosfoglicerato mutasi.**
- L'aumento dei livelli sierici di proteina C-reattiva, citochine interleuchina 1- β , interleuchina 6, interleuchina 8, interleuchina 10, interleuchina 17, fattore di necrosi tumorale α e varie chemochine e possono servire come biomarcatori salivari, date le osservazioni dei loro livelli sierici aumentati nei pazienti con FM.
- Ulteriori ricerche sono necessarie per studiare in profondità il ruolo e le prestazioni dei biomarcatori attualmente utilizzati nella diagnosi/prognosi della FM e per identificare nuovi biomarcatori salivari per questa malattia.

Stress , diagnosi , risposta alla terapia ?



Metodologia Point of Care

Plasma of FM patients

[J Proteomics](#). 2018 Aug 30;186:47-55. doi: 10.1016/j.jprot.2018.07.009. Epub 2018 Jul 17.

Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach.

[Ramírez-Tejero JA](#)¹, [Martínez-Lara E](#)¹, [Rus A](#)², [Camacho MV](#)³, [Del Moral ML](#)¹, [Siles E](#)⁴.

- Allo stesso modo, un'analisi proteomica eseguita su plasma di pazienti affetti da FM ha identificato 33 proteine espressamente differenti appartenenti a più pattern
- Reattanti della fase acuta, attivazione Recettore Liver-X / Recettore Retinoide-X, attivazione Recettore Farnesoid X / Recettore Retinoide-X, complemento e coagulazione
- suggerendo l'esistenza di una firma plasmatica della proteina infiammatoria in FM, che può essere correlata a un processo neuroinfiammatorio.
- Tra le proteine che presentavano livello sierici aumentati nei pazienti affetti da FM, l'aptoglobina e il fibrinogeno avevano il più alto rapporto FM / controllo, rappresentando due interessanti possibili obiettivi di ulteriori studi sul loro ruolo di biomarcatori

supportano l'esistenza di una firma proteica plasmatica di FM

Metabolomic screening of the low-molecular

J Biol Chem. 2019 Feb 15;294(7):2555-2568. doi: 10.1074/jbc.RA118.005816. Epub 2018 Dec 6.

Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders.

Hackshaw KV¹, Aykas DP², Sigurdson GT², Plans M², Madaia F³, Yu L⁴, Buffington CAT⁵, Giusti MM², Rodriguez-Saona L².

- Utilizzando il modello delle vibrazioni delle diverse molecole dopo aver assorbito la luce infrarossa, gli autori sono stati in grado di classificare con successo il paziente FM.
- la regione discriminante degli spettri vibrazionali era dominata dalle caratteristiche delle bande di: anelli piridinici, residui di tirosina molecole aromatiche e acido carbossilico come potenziali biomarcatori, incluso il triptofano e i suoi metaboliti.



Screening metabolomico urine

Malatji B.G., Meyer H., Mason S., Engelke U.F.H., Wevers R.A., van Reenen M., Reinecke C.J. A diagnostic biomarker profile for fibromyalgia syndrome based on an NMR metabolomics study of selected patients and controls. *BMC Neurol.* 2017

- In un esame metabolomico ^1H NMR di campioni di urina, evidenzia un gruppo di pazienti FM clinicamente ben definiti senza comorbidità psichiatriche potrebbe completamente distinto da un gruppo di giovani donne sane
- La presenza di **marcatori metabolici di disbiosi** (acido ippurico, 2-idrossiisobutirrico e lattico) nel microbioma intestinale supporta il paradigma secondo cui il controllo dell'asse intestino-cervello è compromesso da disturbi legati allo stress come la FM.
- Per la distinzione tra pazienti affetti da FM e controlli, tre marcatori di metaboliti (taurina, creatina e acido succinico) erano importanti ed erano anche misure efficaci dei sintomi del dolore e dell'affaticamento nella sindrome FM





Brain glial activation in fibromyalgia – A multi-site positron emission tomography investigation

Daniel S. Albrecht^{a,1}, Anton Forsberg^{b,1}, Angelica Sandström^{c,d}, Courtney Bergan^a, Diana Kadetoff^{c,d,e}, Ekaterina Protsenko^a, Jon Lampa^f, Yvonne C. Lee^{g,h}, Caroline Olgart Höglundⁱ, Ciprian Catana^a, Simon Cervenka^b, Oluwaseun Akejuⁱ, Mats Lekander^{c,d,k}, George Cohen^l, Christer Halldin^b, Norman Taylor^l, Minhae Kim^l, Jacob M. Hooker^l, Robert R. Edwards^m, Vitaly Napadow^{a,m}, Eva Kosek^{c,d,e,n,2}, Marco L. Loggia^{a,n,2}

Activated glia and active neuroinflammation in the brain of FMI pz

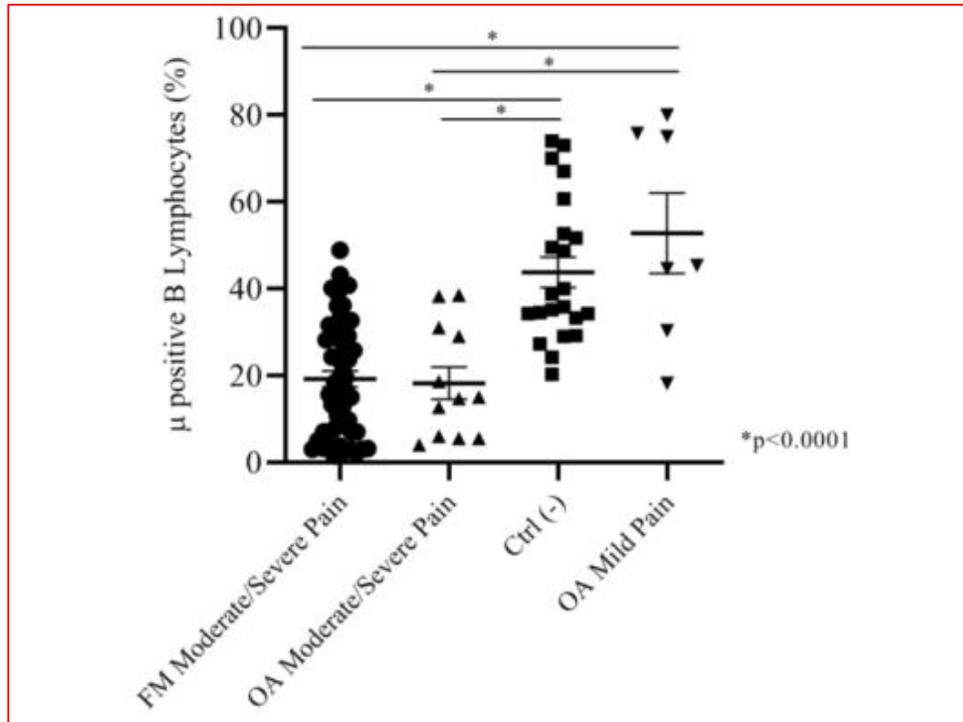


- Usando la tomografia ad emissione di positroni (PET) e radioligandi [¹¹ C] PBR28, che si legano alla proteina 18-kDa translocator (TSPO), gli autori hanno descritto un aumento dell'assorbimento del radioligante nel cervello dei pazienti FM, specialmente nelle regioni cerebrali precedentemente coinvolte nella patologia FM.
- L'espressione di TSPO è normalmente bassa nel tessuto cerebrale sano, ma è drammaticamente sovraregolata nelle cellule gliali attivate sotto stimoli infiammatori.
- Dato che le elevazioni nel segnale [¹¹ C] PBR28 non erano accompagnate anche da un aumento [¹¹ C] - _L - deprenyl-D ₂ segnale, i nostri dati suggeriscono che **la microglia**, ma non gli astrociti, potrebbe guidare l'elevazione della TSPO in queste regioni
- l'assorbimento di radioligandi in diverse regioni del cervello appare correlato in modo significativo con il **punteggio di fatica** soggettiva riportato dai pazienti FM.

Article

Identification of MOR-Positive B Cell as Possible Innovative Biomarker (Mu Lympho-Marker) for Chronic Pain Diagnosis in Patients with Fibromyalgia and Osteoarthritis Diseases [†]

William Raffaelli ^{1,*}, Valentina Malafoglia ^{1,*}, Antonello Bonci ^{1,2}, Michael Tenti ¹, Sara Ilari ³, Paola Gremigni ⁴, Cristina Iannucelli ⁵, Chiara Gioia ⁵, Manuela Di Franco ⁵, Vincenzo Mollace ³, Laura Vitiello ⁶, Carlo Tomino ⁷ and Carolina Muscoli ³



I pazienti con dolore moderato e grave (NRS) FM e OA non hanno mostrato alcuna differenza significativa nelle percentuali delle cellule B Mu +.

Abbiamo scoperto che entrambi i pazienti con dolore cronico FM e OA presentano una percentuale diversificata e significativamente inferiore di cellule B Mu + rispetto al gruppo di controllo negativo. Nei nostri esperimenti, il recettore Mu nelle cellule T era espresso solo da una popolazione a frequenza molto bassa (meno del 2%) e non vi era alcuna differenza tra i gruppi.

Durante uno stimolo doloroso endogeno o esogeno, la quantità di linfociti B che presentano MOR potrebbe contribuire a contrastare la risposta algica. Improbabile, quando l'intensità del dolore appare più grave (alta/moderata intensità) assistiamo alla riduzione della percentuale di cellule Mu+ B.

Una bassa espressione di cellule B Mu-positivo non è stata associata alle caratteristiche psicologiche studiate. In conclusione, qui proponiamo la percentuale di cellule B Mu-positivo come marcatore biologico per una diagnosi oggettiva dei pazienti affetti da dolore cronico, contribuendo anche alla legittimità della FM come malattia veramente dolorosa.

Intelligenza artificiale



> Int J Clin Health Psychol. 2022 May-Aug;22(2):100294. doi: 10.1016/j.ijchp.2022.100294. Epub 2022 Feb 23.

Objective Diagnosis of Fibromyalgia Using Neuroretinal Evaluation and Artificial Intelligence

Luciano Boquete¹, Maria-José Vicente², Juan-Manuel Miguel-Jiménez¹, Eva-María Sánchez-Morla^{3 4 5}, Miguel Ortiz⁶, Maria Satue², Elena Garcia-Martin²

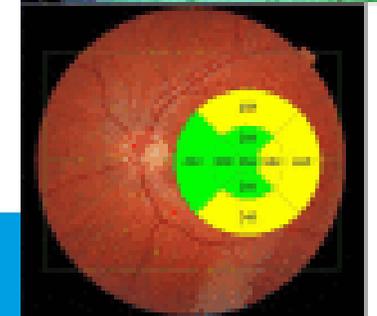
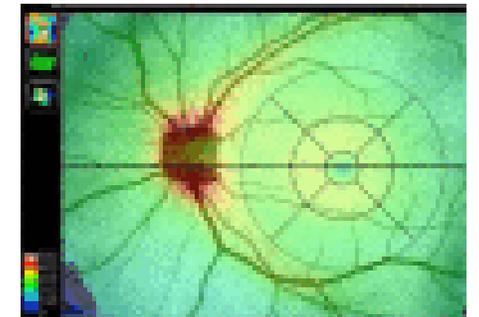
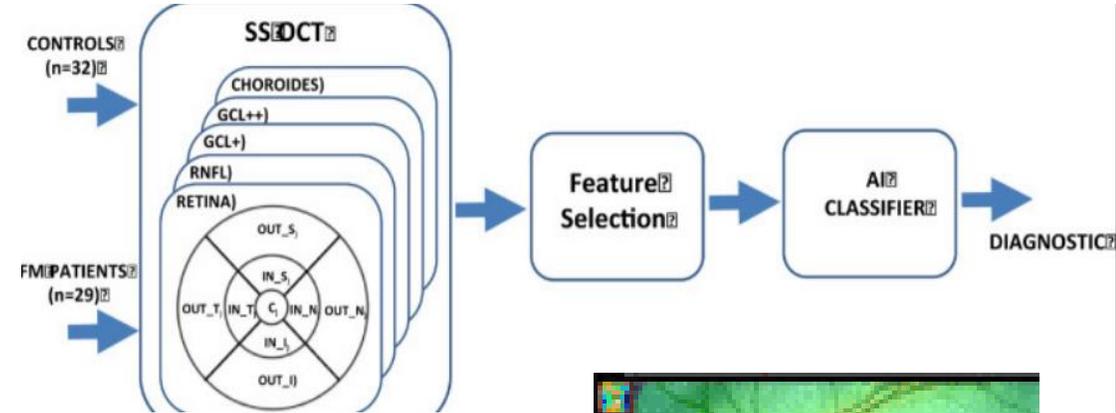
Questo studio mira a identificare biomarcatori oggettivi della fibromialgia (FM) applicando algoritmi di intelligenza artificiale ai dati strutturali sulla neuroretina ottenuti utilizzando la tomografia a coerenza ottica spazzata (SS-OCT).

Nessuna differenza significativa ($p \geq .660$) è stata trovata in nessuna parte della coroide.

Nello strato di fibre nervose retiniche, una differenza significativa è stata trovata nella regione inferiore interna e nelle 4 regioni che definiscono l'anello interno: temporale, superiore, nasale e inferiore.

Applicando un classificatore ad albero RUSBoosted alle caratteristiche con maggiore capacità discriminante si è ottenuta precisione = .82 e AUC = .82.

Questo studio identifica un potenziale nuovo biomarcatore oggettivo e non invasivo della FM basato sull'analisi della retina utilizzando SS-OCT.



Potenziali biomarcatori per la fibromialgia

Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI)

Indice di massa corporea (BMI)

Variabilità della frequenza cardiaca

Associazioni genetiche

Marcatori serotoninergici: HLA A, B, DRB1 Polimorfismi: 5HTTLPR T102C di HT2A, HTR3A [37] HTR3B COMT

Dopamina D4 Exon III 7-ripetizione

Polimorfismo GCH1

Anomalie muscolari:

Morfologia dell'elastico (quadricipiti)

Diminuzione del numero di capillari

Ispessimento dell'endotelio capillare

Mitocondri anormali

Danno sarcolemma

Neuropeptidi: Sostanza P (CSF)

Fattore di crescita nervoso (CSF)

Fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) (siero)

Triptofano (plasma),serotonina

NGF (plasma)

BDNF (plasma)

IL8 e MCP-1

Conteggio dei punti Tender Mastociti (pelle)

Fattore di rilascio della corticotropina (CSF)

Melatonina

ACTH e cortisolo

Saggio multiplex delle citochine

Soglie del punto di pressione Soglie del dolore da calore e freddo

Interruzione dell'architettura del sonno

Livelli di cortisolo/asse Hyp-Pit-Adr

Anti-serotonina Anticorpi

Spettroscopia vibrazionale Fingerprinting

Metabolomica NMR

Linfociti B positivi al recettore mu oppioide



54 studi FM verso Sani

Meta-Analysis > Pain. 2022 Jul 1;163(7):1232-1253. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002510.

Epub 2021 Oct 12.

Potential role of blood biomarkers in patients with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis

Dinesh Kumbhare ^{1 2 3}, Samah Hassan ¹, Dion Diep ⁴, Felipe C K Duarte ⁵, Jasper Hung ⁶, Sreekant Damodara ³, Daniel W D West ^{1 6}, P Ravi Selvaganapathy ^{3 7}

- La meta-analisi ha mostrato che i pazienti con FM avevano livelli significativamente:
- più bassi di β di interleuchina-1
- livelli più elevati di IL-6, IL-8, fattore di necrosi tumorale alfa, interferone gamma, proteina C-reattiva e fattore neurotrofico derivato dal cervello.
- Ma la meta-analisi non hanno potuto supportare l'idea che questi biomarcatori del sangue siano biomarcatori specifici della FM.
- questi stessi biomarcatori individuali possono avere il potenziale ruolo di identificare patologie sottostanti o altre condizioni che spesso coesistono con FM e confondenti



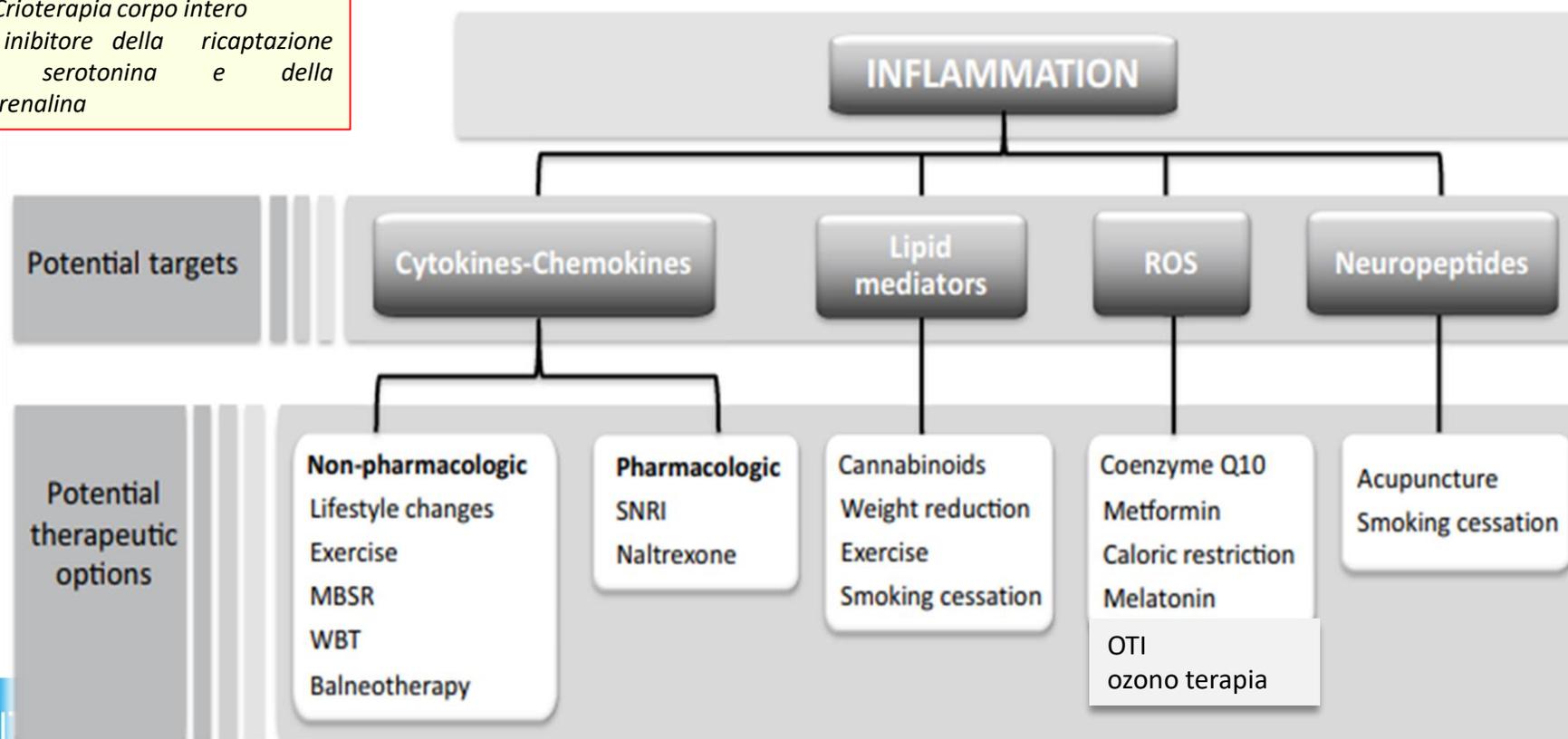
Potenziale terapeutico di opzioni mirate all'infiammazione nella fibromialgia

Bisogna saper guardare bene la realtà, essa è nascosta nei dettagli.

Daide Rapisarda

Frasi-Celebri

ROS specie reattive dello ossigeno,
MBSR riduzione dello stress basata sulla rilassamento mentale
WBT Crioterapia corpo intero
SNRI inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina



SERENDIPITY

DOMINA
MAGGIO

OVVERO

Trovare qualcosa di
piacevolmente
inaspettato
cercando
qualcos'altro
di specifico

*Chiedete e vi sarà dato;
cercate e troverete,
bussate e vi sarà aperto.*

Matteo 7:7

Grazie della
Attenzione

