UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di laurea di Scienze Biologiche

SEPSI NELL'ANZIANO: STUDIO DI MICRORNA E BIOMARCATORI CIRCOLANTI COME PREDITTORI DI MORTALITÀ INTRAOSPEDALIERA

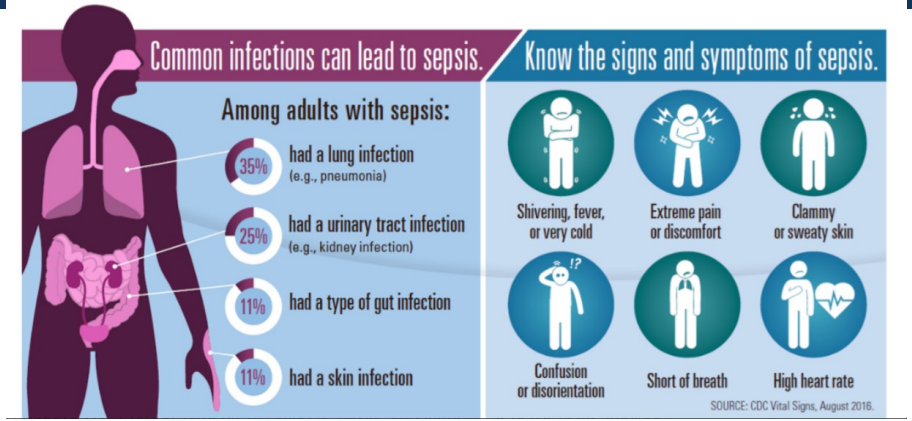
SEPSIS IN THE ELDERLY: STUDY OF MICRORNAS AND CIRCULATING BIOMARKERS AS PREDICTORS OF IN-HOSPITAL MORTALITY

Tesi di laurea di:
Alessandro Cavalieri

Docente referente:
Chiar.ma Prof.ssa Fabiola Olivieri

Sessione autunnale
Anno accademico 2025/2026

La sepsi: definizione, fisiopatologia e score

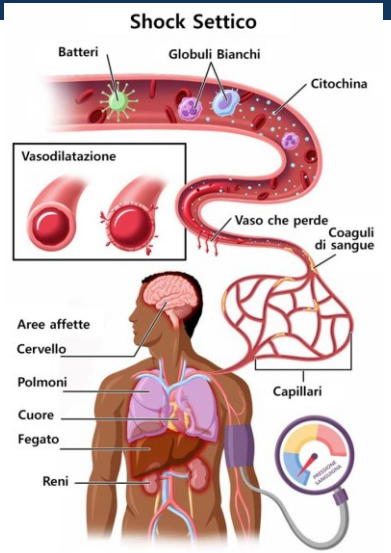


Definizione ed epidemiologia

- Sepsi-3 (2016): disfunzione d'organo causata da una risposta disregolata dell'ospite a un'infezione, con SOFA ≥ 2 rispetto al basale => superati i criteri SIRS del 1991, poco specifici
- GBD: 48,9 milioni di casi nel 2017; 166 milioni di casi e 21,4 milioni di decessi nel 2021
- Circa l'85% dei casi nei Paesi a SDI basso-medio
- Negli anziani ≥ 70 anni il maggior numero di decessi (circa 9,28 milioni nel 2021): immunosenescenza, comorbilità, esposizioni sanitarie

Fisiopatologia

- PAMPs/DAMPs → PRRs (TLR, NOD-like) → NF-κB → TNF-α, IL-1β, IL-6
- Endotelio: perdita del glicocalice, permeabilità, immunotrombosi (NETs, CID)
- Danno mitocondriale e disfunzione multiorgano
- Iperinfiammazione e immunoparalisi



Score

- SOFA/SOFA-2 => valutano 6 sistemid'organo,
- qSOFA => valuta 3 variabili ma poco sensibile,
- NEWS => è più sensibile ma dà più falsi positivi: limiti nell'anziano con comorbilità



Scopo della tesi e biomarcatori in studio

Identificazione di microRNA e proteine circolanti in pazienti anziani con sepsi come predittori della stratificazione del rischio di mortalità intraospedaliera.

Marcatore	Asse biologico
miR-21, miR-146a	Regolazione di NF-κB e risposta infiammatoria
miR-122	Epatico / metabolico
miR-320b, miR-483-5p	Infiammazione sistemica, danno polmonare
FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21)	Stress metabolico e mitocondriale
IL-6 (Interleukin-6)	Infiammazione sistemica
NfL (Neurofilament Light Chain)	Danno neuro-assonale
CCL22 (C-C Motif Chemokine Ligand 22)	Immunoregolazione

Materiali e metodi

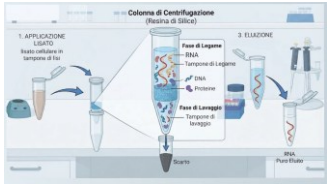
Coorte di studio

	Survivors	Non-survivors
n	82	24
Age	84.6±8.4	84.7±8.4
Male sex	33	9
Hospitalization duration	17 (13-27)	9 (5-18)
Hypertension	56	13
Diabetes	28	8
Stroke	19	3
Ischemic heart attack	16	4
Heart Failure	25	10
Cognitive impairement	34	14
Renal failure	31	4

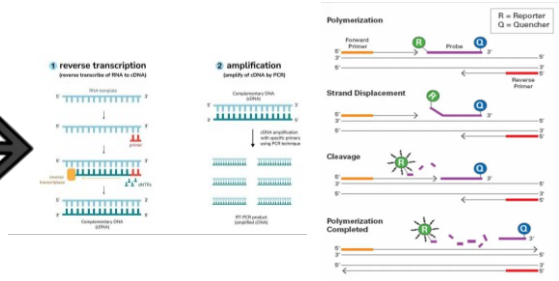
- Pazienti di età > 65 anni, Medicina Interna, INRCA Osimo
- Ricoveri dal 17/08/2022 al 31/12/2024
- **Inclusione**: sepsi secondo Sepsi-3 (infezione + SOFA ≥ 2) non da SARS-CoV-2
- **Esclusione**: < 65 anni, COVID-19 positivi, consenso informato assente

Analisi di laboratorio

Estrazione RNA



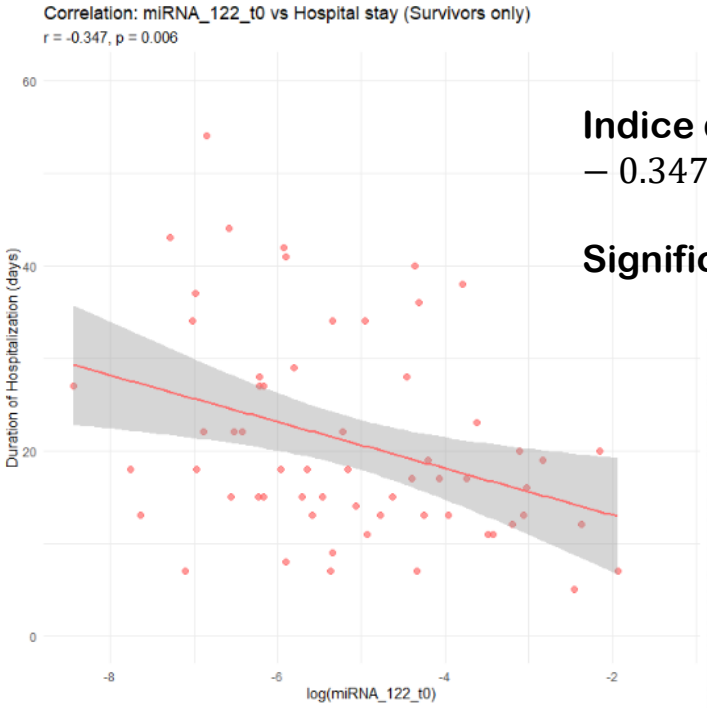
RT-PCR



ELLA



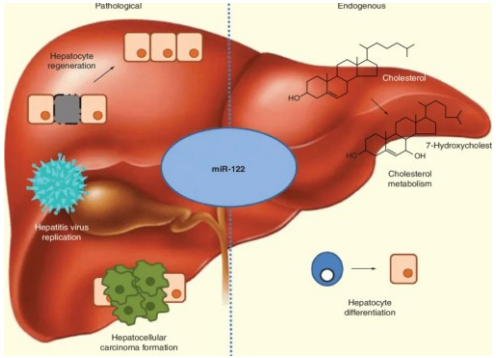
Risultati : miR-122



miR-122 vs durata della degenza (n=60 sopravvissuti)

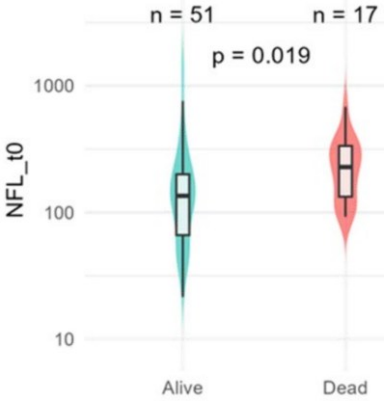
Indice di correlazione di Pearson (r): – 0.347

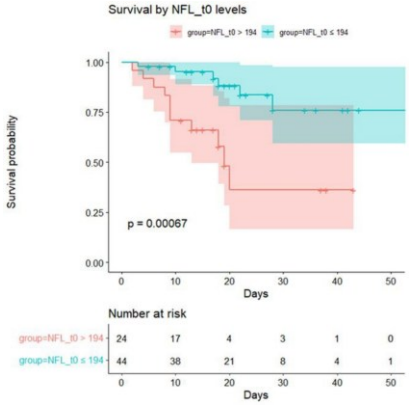
Significatività statistica (p): 0.006





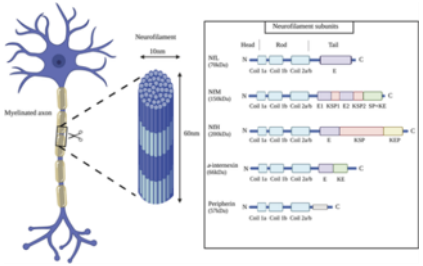
Risultati : NfL e CCL22

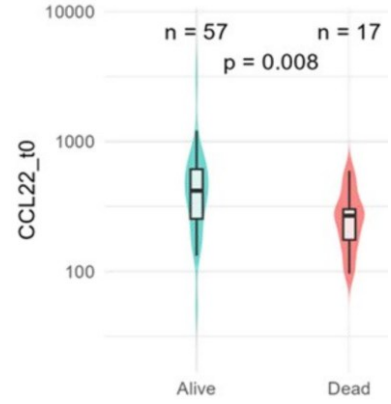


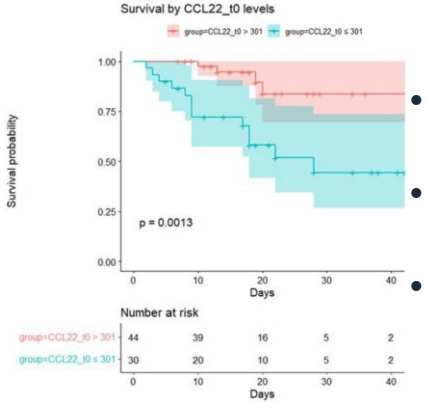


NfL (cut-off 194 pg/mL)

- Livelli Più alti nei deceduti (p = 0,019)
- HR 4,96 (IC 95% 1,80–13,65; p = 0,00067)
- Danno neuro-assonale precoce (encefalopatia da sepsi)

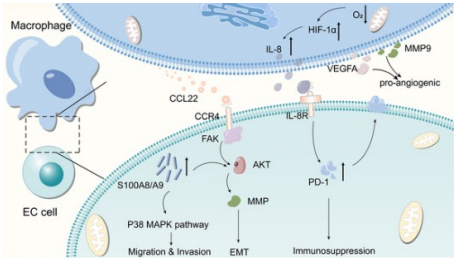




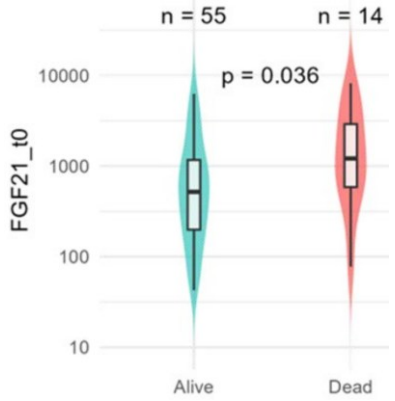


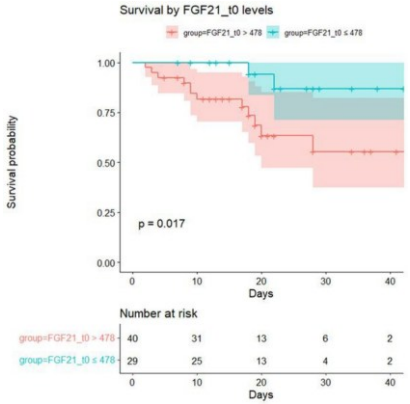
CCL22 (cut-off 301 pg/mL)

- Livelli Più bassi nei deceduti (p = 0,008)
- HR 5,26 (IC 95% 1,69–16,66; p = 0,0013)
- Possibile segno di immunoparalisi



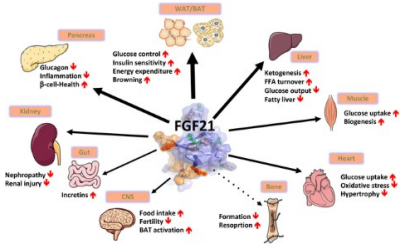
Risultati : FGF21 e IL-6

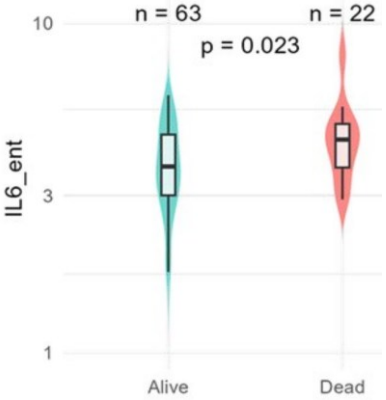


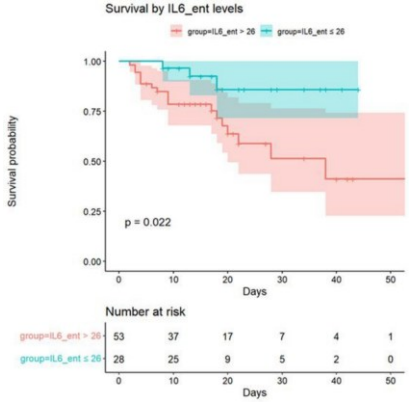


FGF21 (cut-off 478 pg/mL)

- Livelli Più alti nei deceduti (p = 0,036)
- HR 5,15 (IC 95% 1,15–23,06; p = 0,017)
- Riflette stress mitocondriale e gravità del danno

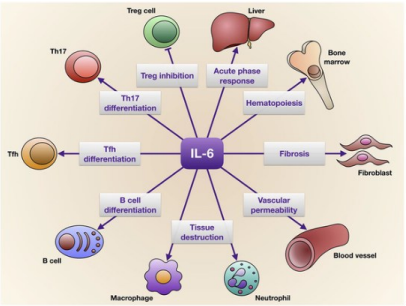






IL-6 (cut-off 26 pg/mL)

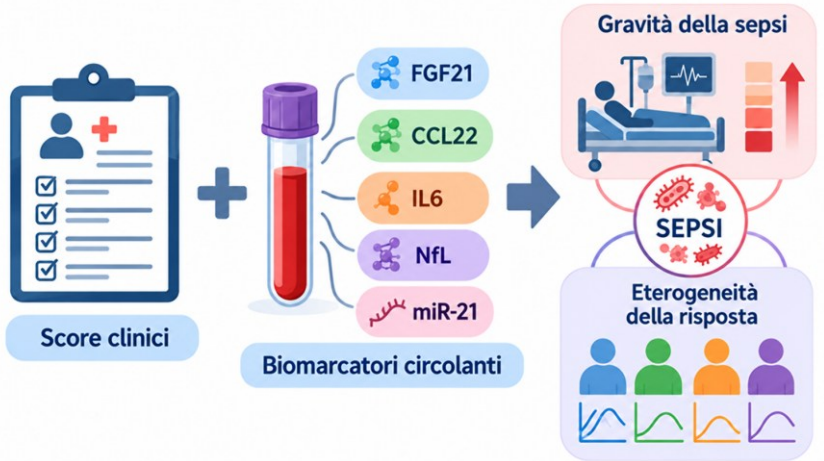
- Più alta nei deceduti (p = 0,023)
- HR 3,78 (IC 95% 1,11–12,86; p = 0,022)
- Marcatore di iperinfiammazione sistemica



Conclusioni

- Agli score clinici si possono affiancare **biomarcatori circolanti** per cogliere gravità ed eterogeneità della risposta
- Approccio multiparametrico **IL-6, FGF21, NfL, CCL22**: infiammazione, danno mitocondriale, danno neurologico, immunoparalisi
- **miR-122**: potenziale indicatore di traiettoria clinica
- **Prospettiva**: integrazione dei biomarcatori circolanti nella valutazione geriatrica multidimensionale per una stratificazione personalizzata

Condition	Hazard Ratio (HR)	95% CI
IL6_t0 >26	3.78	1.11 – 12.86
FGF21_t0 > 478	**5.15**	**1.15 - 23.06**
NFL_t0 > 194	**4.96**	**1.80 - 13.65**
CCL22_t0 < 301	**5.26**	**1.69 -16.66**



Riassunto del lavoro

Contesto	Sepsi = disfunzione d'organo da risposta disregolata all'infezione (Sepsi-3, SOFA ≥ 2); 21,4 milioni di decessi nel 2021. Nell'anziano forme atipiche e score clinici con limiti.
Obiettivo	Valutare microRNA (miR-21, -122, -146a, -320b, -483-5p) e proteine (FGF21, IL-6, NfL, CCL22) come biomarcatori per la predizione della mortalità intraospedaliera
Metodi	Estrazione RNA totale da campioni di plasma, RT-PCR per espressione miRNA ed ELLA per dosaggio proteico
Coorte	106 pazienti, età mediana di 84 anni, reclutati presso INRCA di Osimo
Risultati	IL-6 > 26 (HR 3,78), FGF21 > 478 (HR 5,15), NfL > 194 (HR 4,96) e CCL22 ≤ 301 pg/mL (HR 5,26) associati a mortalità; miR-122 basso → degenza più lunga (r = −0,347)
Discussione	Ogni analita riflette un asse della risposta settica: infiammatorio, metabolico, neuronale, immunitario. Limiti:centro unico, valutato un solo prelievo al T0
Conclusioni	Biomarcatori circolanti potrebbero affiancare gli score clinici; miR-122 come indicatore di traiettoria. Prospettiva: integrazione con valutazione geriatrica multidimensionale

Bibliografia

- Singer, Mervyn et al. “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).” *JAMA* vol. 315,8 (2016): 801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
- GBD 2021 Global Sepsis Collaborators. “Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis.” *The Lancet. Global health* vol. 13,12 (2025): e2013-e2026. doi:10.1016/S2214-109X(25)00356-0
- Qin, Chu et al. “Risk factors for sepsis: a systematic review and meta-analysis.” *Frontiers in public health* vol. 14 1790141. 26 Jun. 2026, doi:10.3389/fpubh.2026.1790141
- Goodwin, Andrew J et al. “Plasma levels of microRNA are altered with the development of shock in human sepsis: an observational study.” *Critical care (London, England)* vol. 19 440. 18 Dec. 2015, doi:10.1186/s13054-015-1162-8
- Shang, Renfu et al. “microRNAs in action: biogenesis, function and regulation.” *Nature reviews. Genetics* vol. 24,12 (2023): 816-833. doi:10.1038/s41576-023-00611-y
- Antonakos, Nikolaos et al. “Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis.” *Frontiers in immunology* vol. 13 951798. 5 Aug. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.951798
- Ehler, J., et al. "The Prognostic Value of Neurofilament Levels in Patients with Sepsis-Associated Encephalopathy - A Prospective, Pilot Observational Study." *PLoS One*, vol. 14, no. 1, 24 Jan. 2019, p. e0211184. *PubMed Central*, doi:10.1371/journal.pone.0211184.
- Šundalić, Sara et al. “Interleukin-6 and Leukocyte Cell Population Data in Newly Diagnosed Sepsis-A Prospective Study.” *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 61,3 468. 7 Mar. 2025, doi:10.3390/medicina61030468
- Bi, Jianing et al. “FGF1 attenuates sepsis-induced coagulation dysfunction and hepatic injury via IL6/STAT3 pathway inhibition.” *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* vol. 1870,7 (2024): 167281. doi:10.1016/j.bbadis.2024.167281
- Thiessen, Steven E et al. “FGF21 Response to Critical Illness: Effect of Blood Glucose Control and Relation With Cellular Stress and Survival.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 100,10 (2015): E1319-27. doi:10.1210/jc.2015-2700