

# Neuregulina-4 (NRG4): Nuovo Biomarker per stress subacqueo

Claudia Di Biagio



STRESS DA ATTIVITA' LAVORATIVA IN AMBIENTE IPERBARICO - BRIC2022 ID38

Gaeta, 13/03/2026



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI CASSINO E DEL  
LAZIO MERIDIONALE

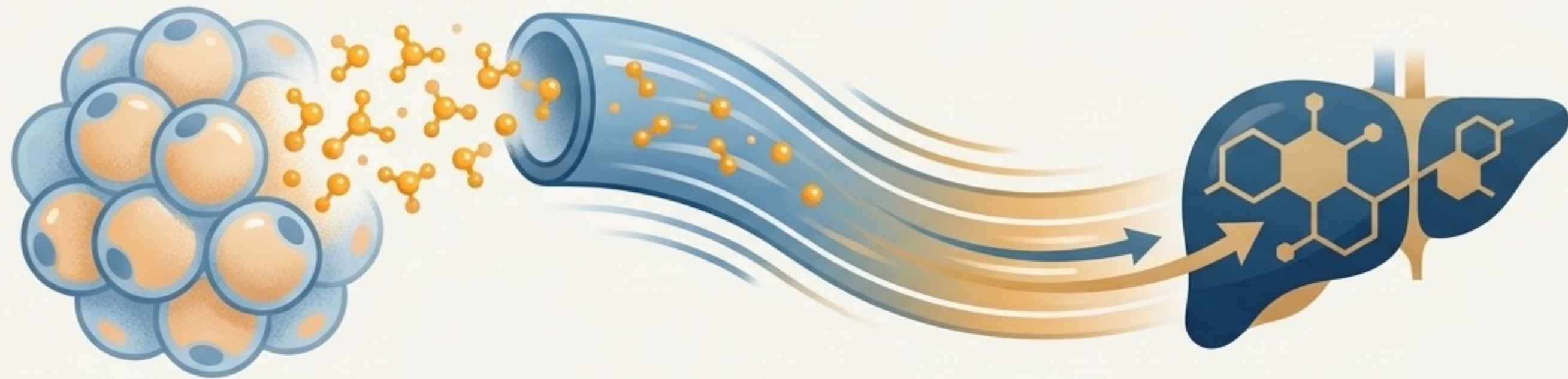


# Il limite dei marker attuali: allarme ritardato

L'immersione induce rapide alterazioni cardiovascolari ed endocrine. Tuttavia, i classici biomarcatori dello squilibrio ossidativo (come i carbonili proteici), raggiungono il picco ore dopo l'esposizione. Manca un sensore in grado di misurare il carico fisiologico in tempo reale.



# Il candidato: NRG4 come sensore rapido



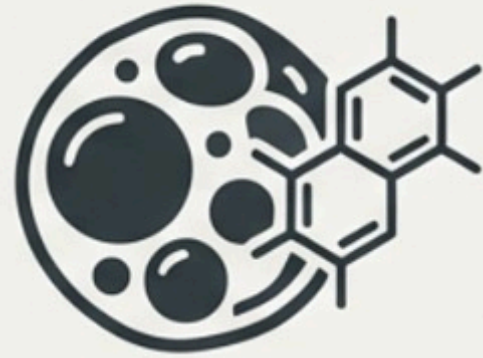
- Adipochina del tessuto adiposo
- «Risponditore rapido», sensibile allo stress<sup>2</sup> metabolico
- E' noto mobilitarsi rapidamente in risposta allo stress termico (freddo) e fisico intenso



# NRG4



**Membro della  
famiglia EGF**



## ORIGINE:

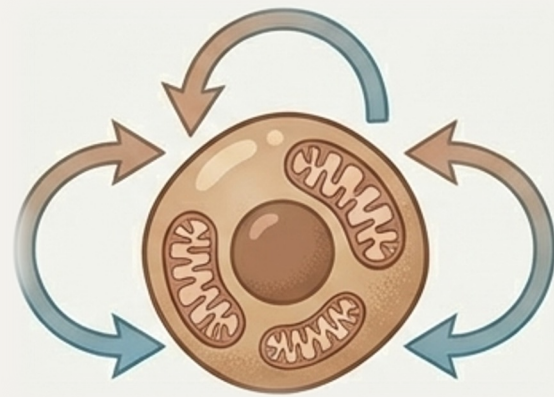
- Tessuto adiposo bruno (termogenesi)
- Tessuto adiposo bianco sottocutaneo



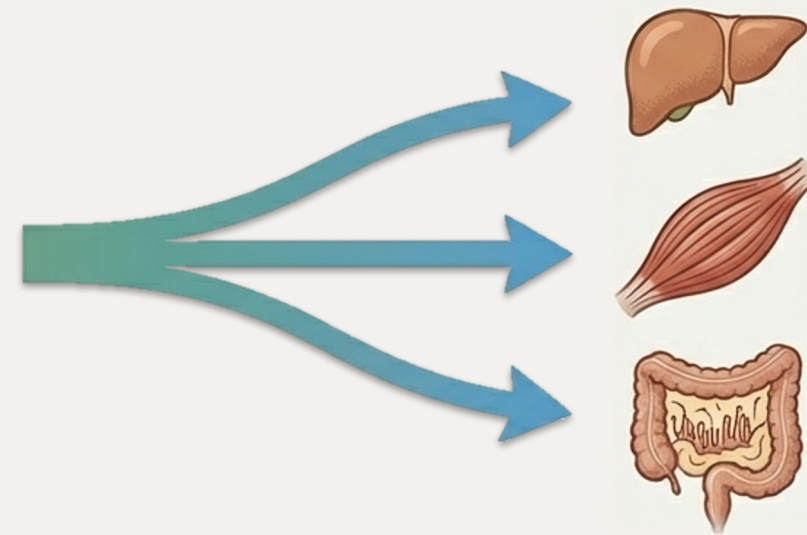
# NRG4



Membro della famiglia EGF



Azione autocrina



Azione sistemica



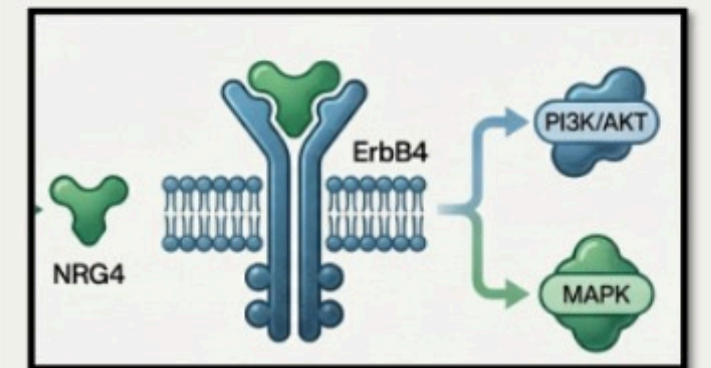
## FUNZIONI:

- Molecola di segnalazione chiave nell'omeostasi cellulare, metabolica ed immunitaria
- Attivazione dei recettori ErbB4 in diversi organi

## POTENZIALE BIOMARCATORE:

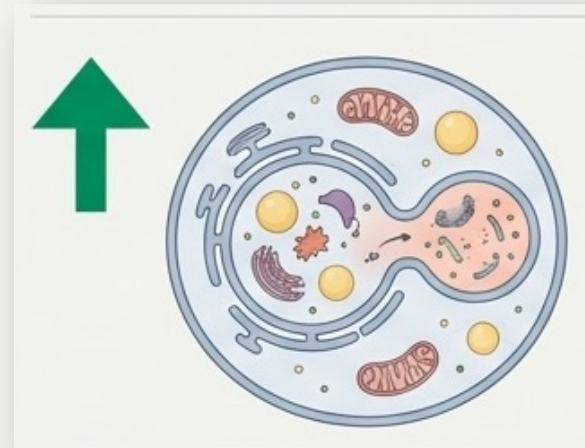
- Risposta allo stress
- Livelli circolanti ridotti in diverse patologie
- Tessuto adiposo bruno (termogenesi)
- Tessuto adiposo bianco sottocutaneo

Metabolismo  
Proliferazione  
Differenziamento  
Sopravvivenza

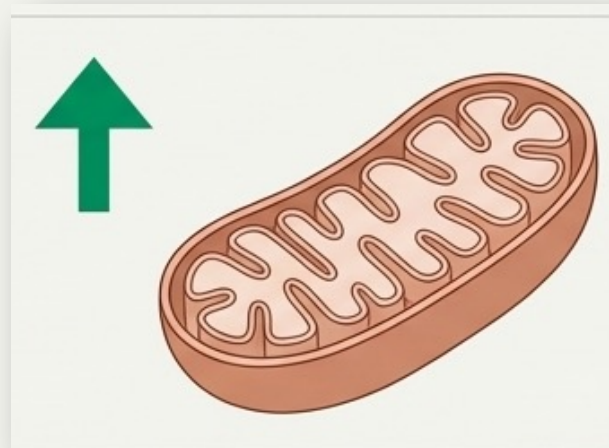


# NRG4: regolatore della sopravvivenza cellulare

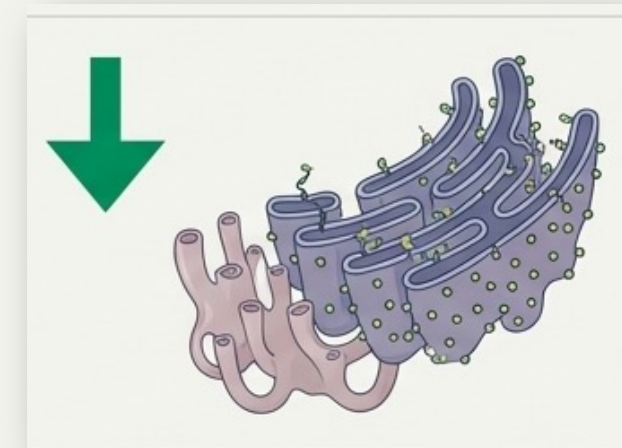
Regola l'omeostasi cellulare, eliminando i detriti, progettando la funzione mitocondriale e riducendo lo stress ossidativo e del reticolo endoplasmatico



Promuove  
l'autofagia



Promuove la  
biogenesi  
mitocondriale e  
previene  
l'accumulo di ROS

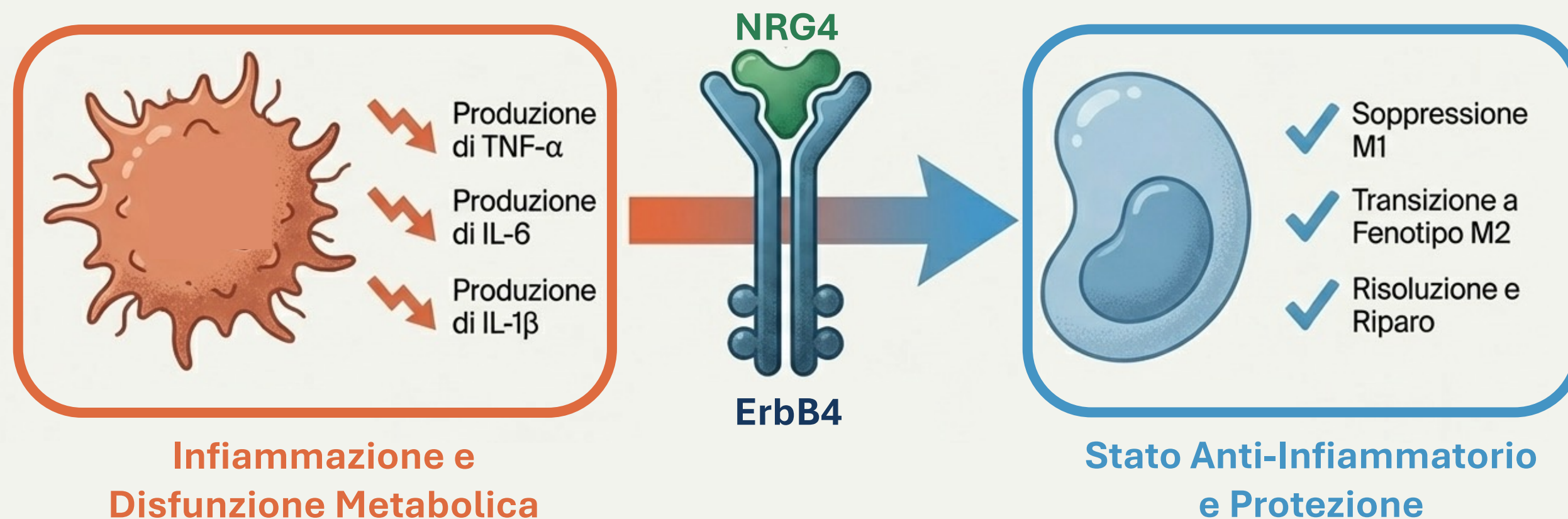


Attenua lo stress  
del reticolo  
endoplasmatico

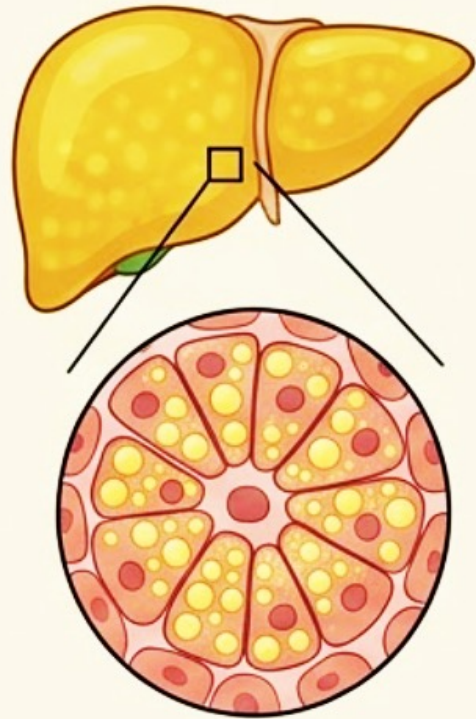


# NRG4: soppressore di risposte infiammatorie eccessive

Agisce come potente adipochina immunomodulatrice, orientando i macrofagi verso un fenotipo anti-infiammatorio, sopprimendo l'attivazione del fenotipo pro-infiammatorio

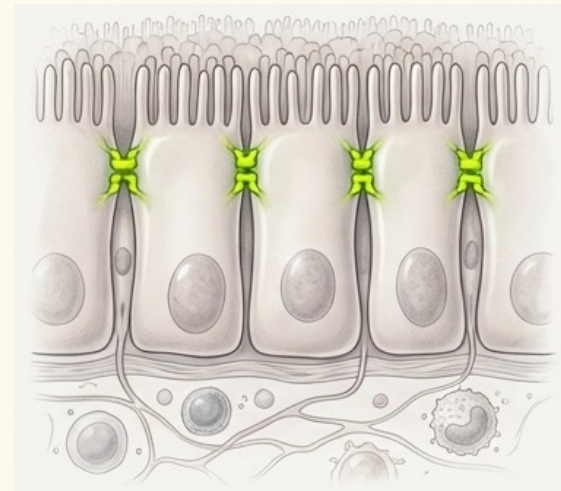
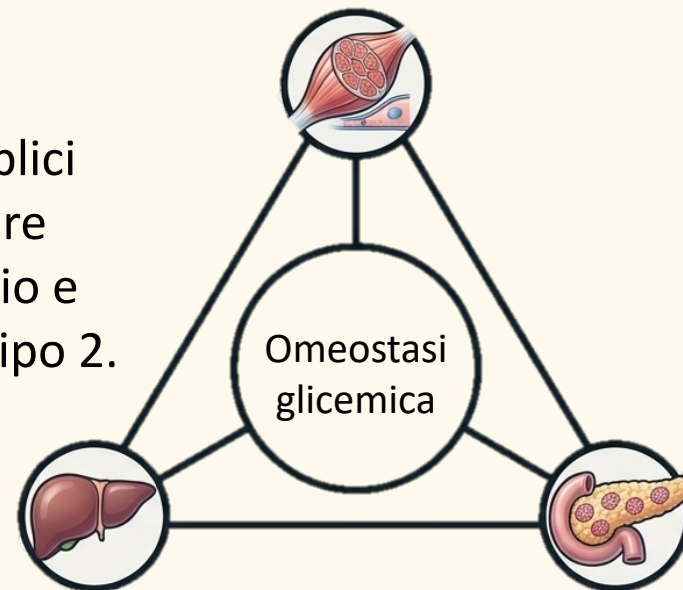


# NRG4 nella prevenzione di svariate patologie

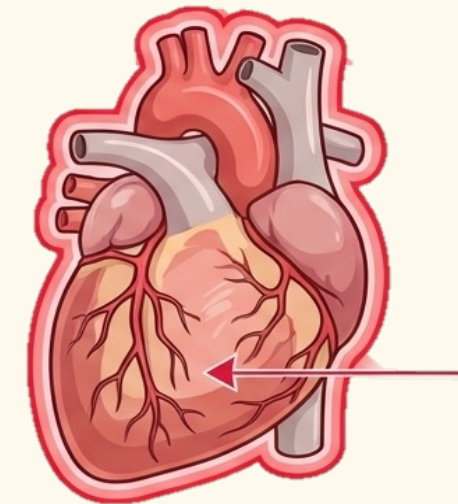


L'integrazione di NRG4 inverte le caratteristiche patologiche della MASLD/NAFLD (accumulo lipidi, fibrosi e infiltrazione immunitaria).

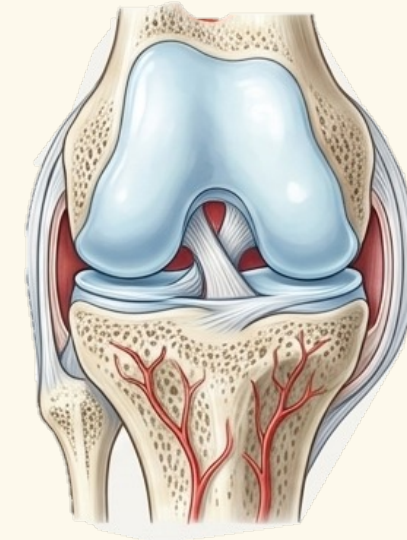
NRG4 coordina molteplici tessuti per combattere l'intolleranza al glucosio e prevenire il Diabete di Tipo 2.



Nelle malattie infiammatorie intestinali, NRG4 rinforza la barriera epiteliale.



NRG4 esercita effetti cardioprotettivi post-infarto.

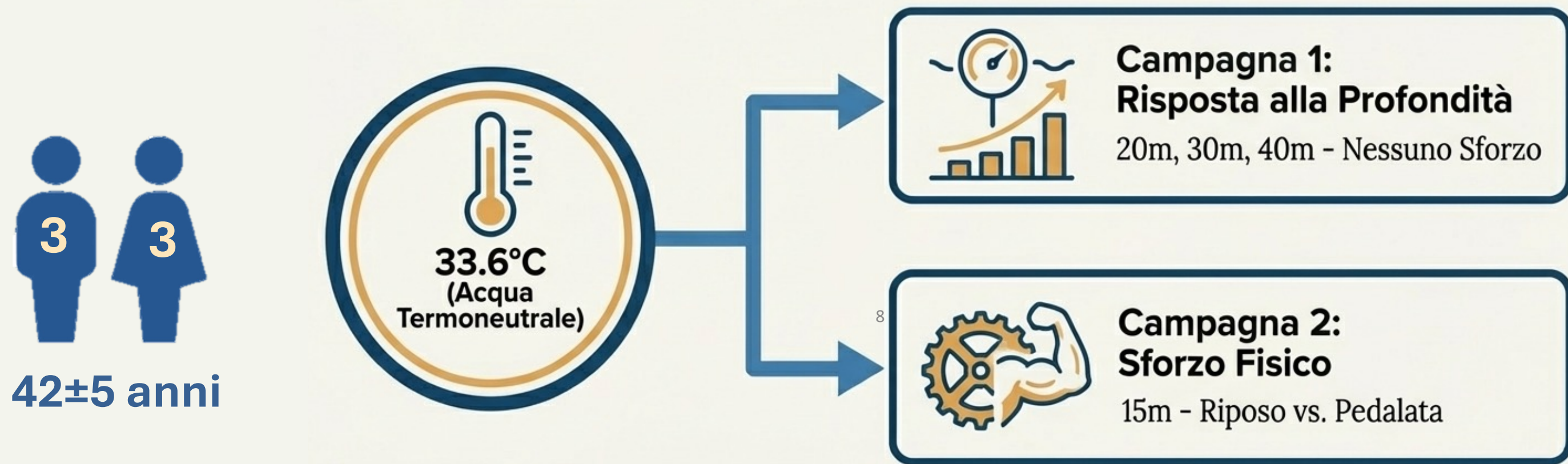


Nell'osteoartrite, NRG4 inibisce il pathway reponsabile della degradazione della cartilagine.



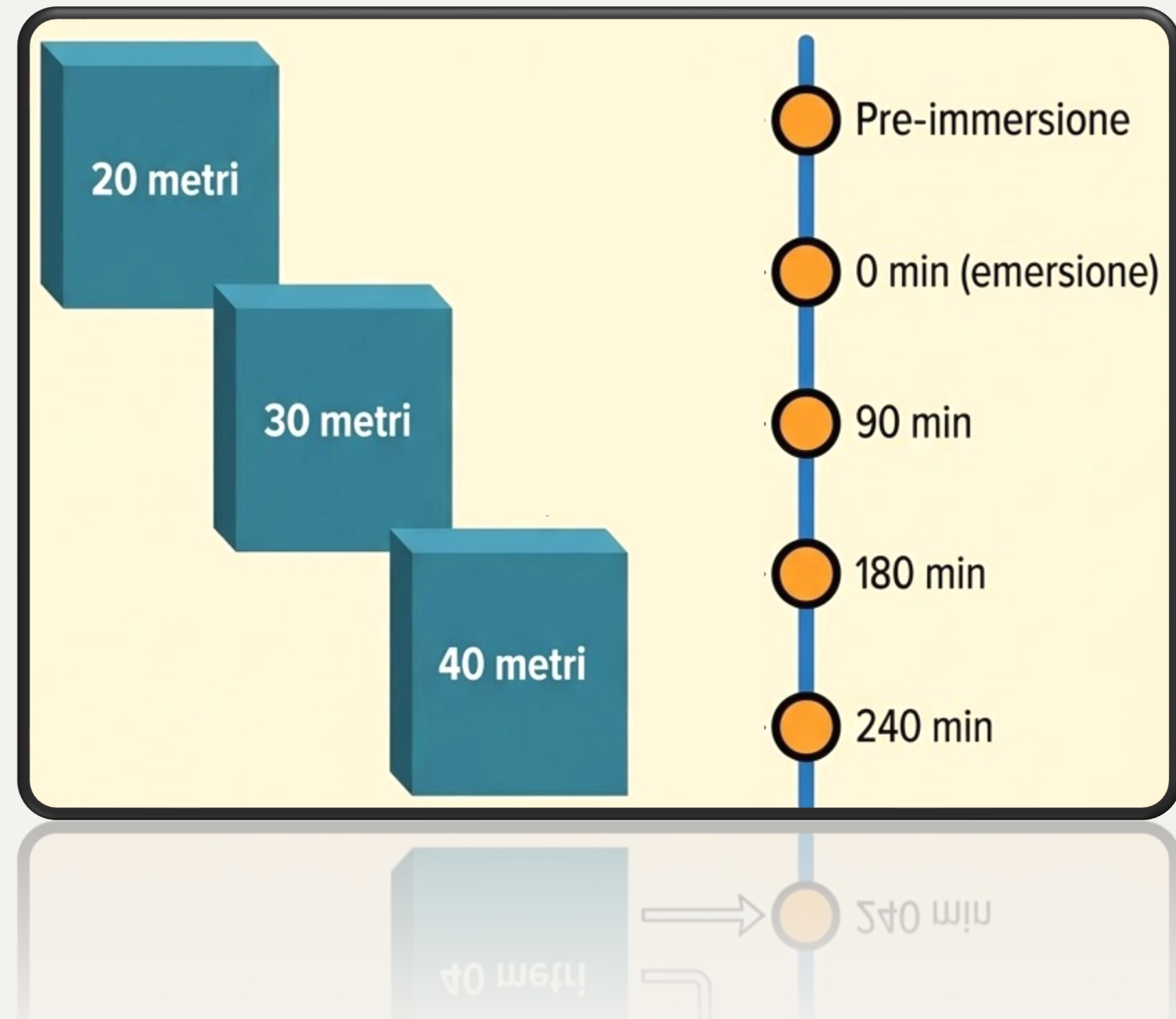
# Design dello studio: NRG4 in ambito iperbarico

- Mantenendo l'acqua a 33.6°C, è stato eliminato lo stress termico.
- Isolamento di 2 fattori: aumento della pressione ambientale & carico di lavoro muscolare.



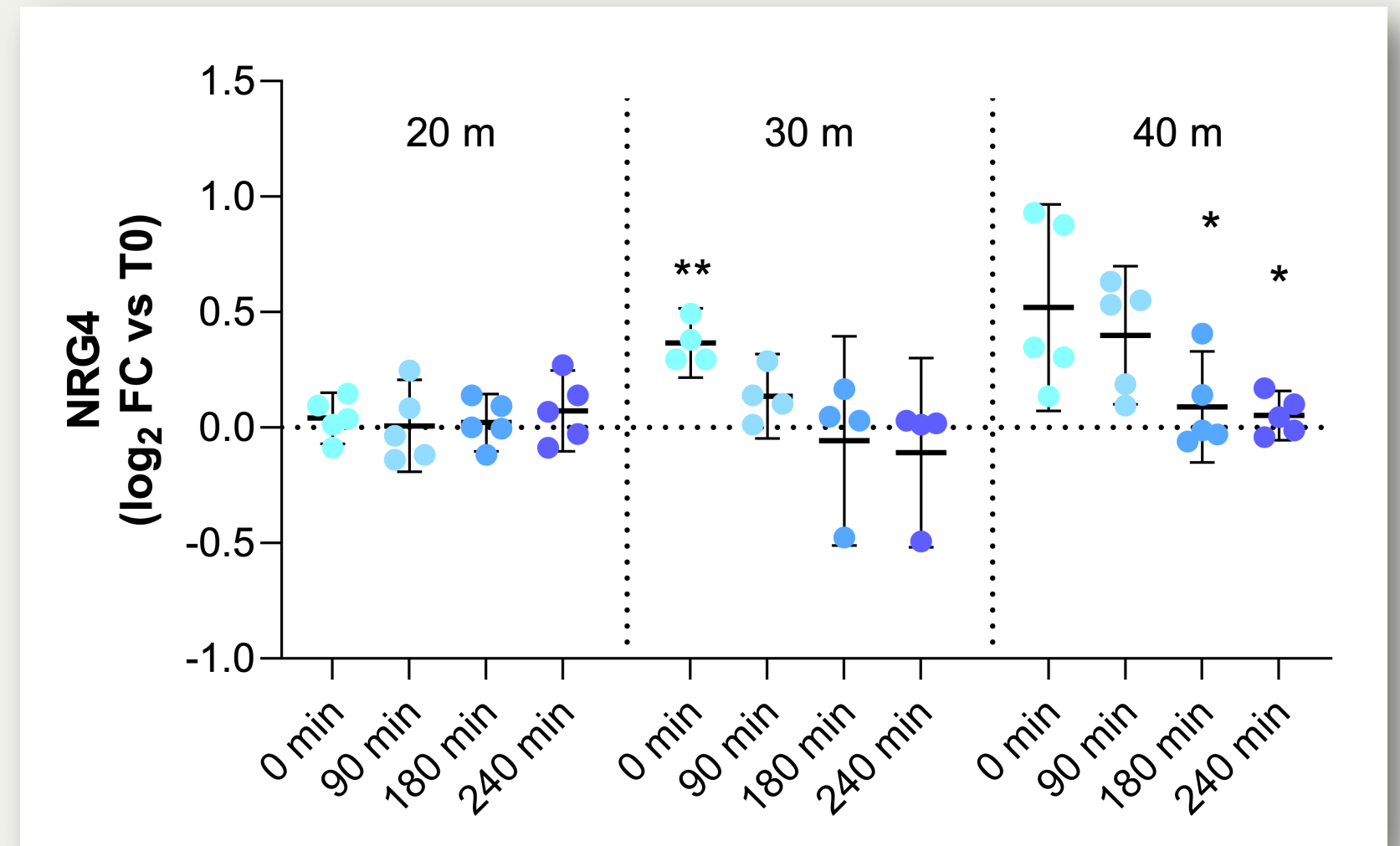
# Campagna 1: Risposta alla profondità (pressione)

- Immersioni a profondità incrementali senza sforzo fisico.
- **Obiettivo**: misurare la reazione ad aumento di pressione idrostatica ed iperossia.
- **Metodo**: campionamento di sangue in finestre temporali precise.



# La risposta di NRG4: aumento immediato

- **20m**: nessuna variazione significativa.
- **30m**: aumento precoce e robusto immediatamente dopo l'emersione (0min), che regredisce rapidamente.



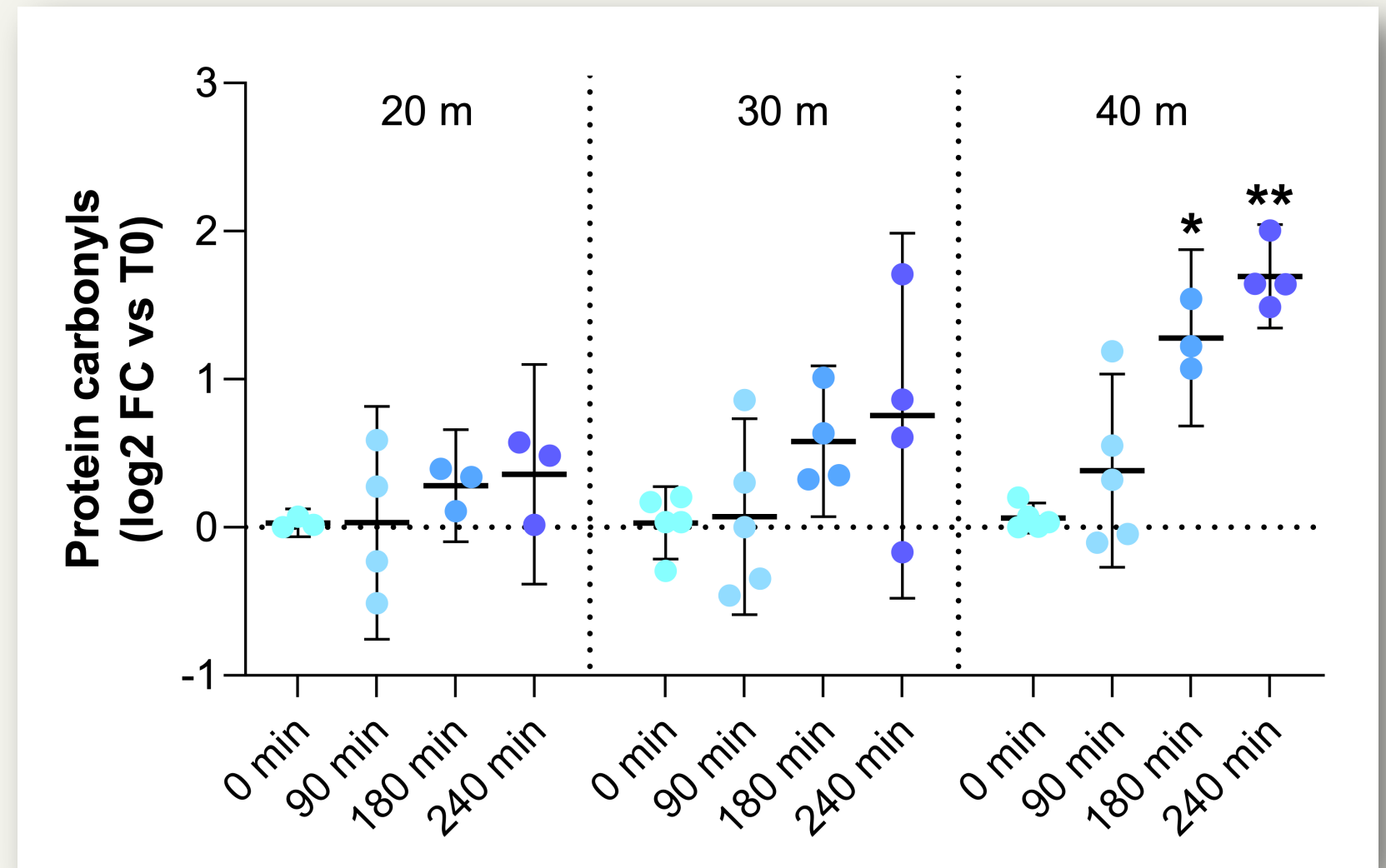
**La pressione barometrica agisce come innesco acuto. NRG4 fornisce un segnale endocrino immediato e transitorio.**



# Il ritardo fisiologico del danno ossidativo

I carbonili proteici (marcatori di danno ossidativo) rimangono stabili nelle prime fasi post-emersione.

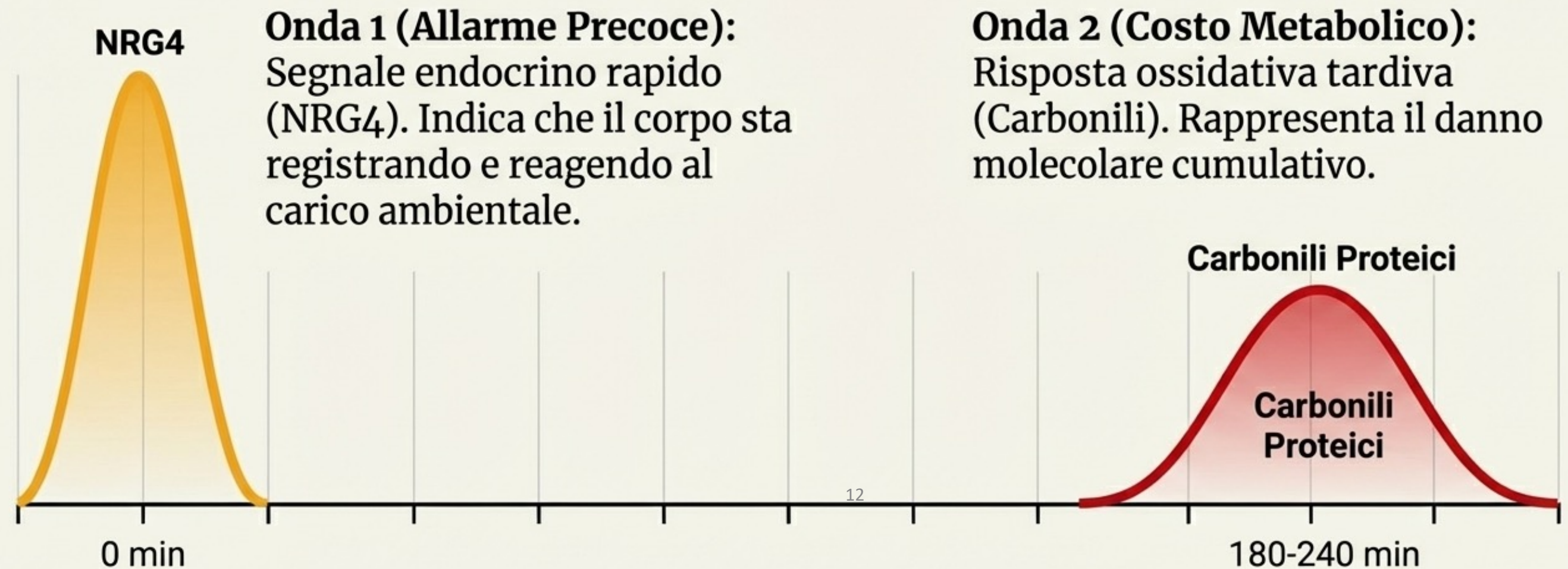
A 40m, si registra un accumulo massiccio ma ritardato, evidente solo dopo 3-4 ore.



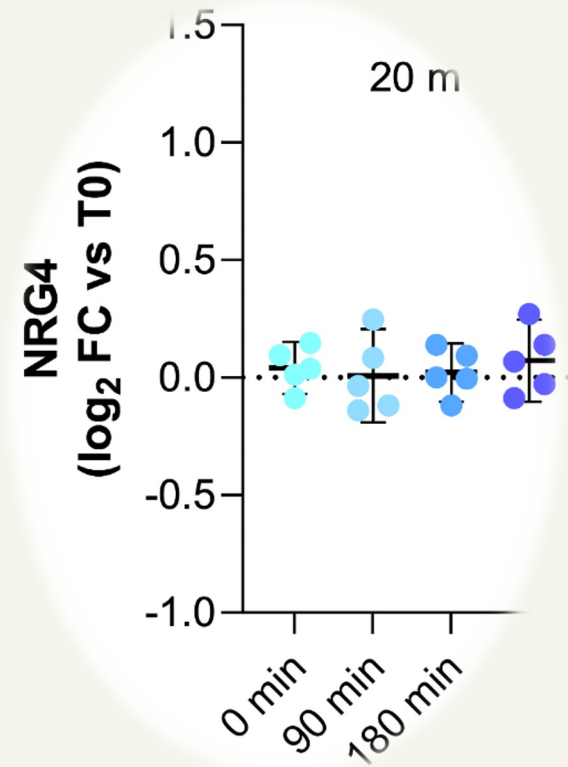
**Il danno biochimico è un 'costo metabolico' tardivo, non un sensore acuto.**



# NRG4 e carbonili: due onde di risposta



# Campagna 2: Il ruolo dello sforzo fisico

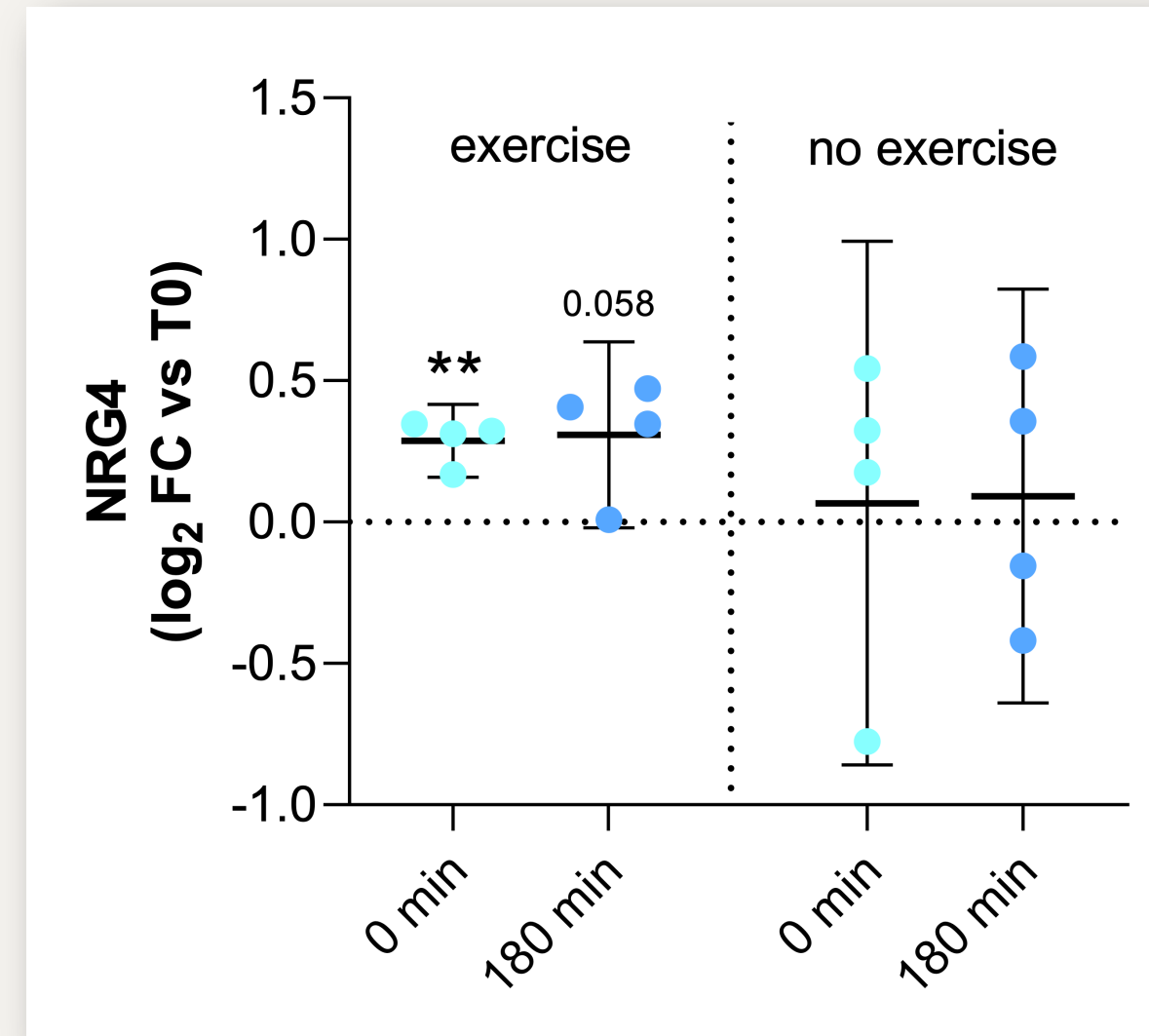


A basse profondità, la sola pressione non è sufficiente ad innescare l'allarme endocrino. Introducendo un carico energetico e meccanico?



# L'esercizio innesca NRG4 anche a basse profondità

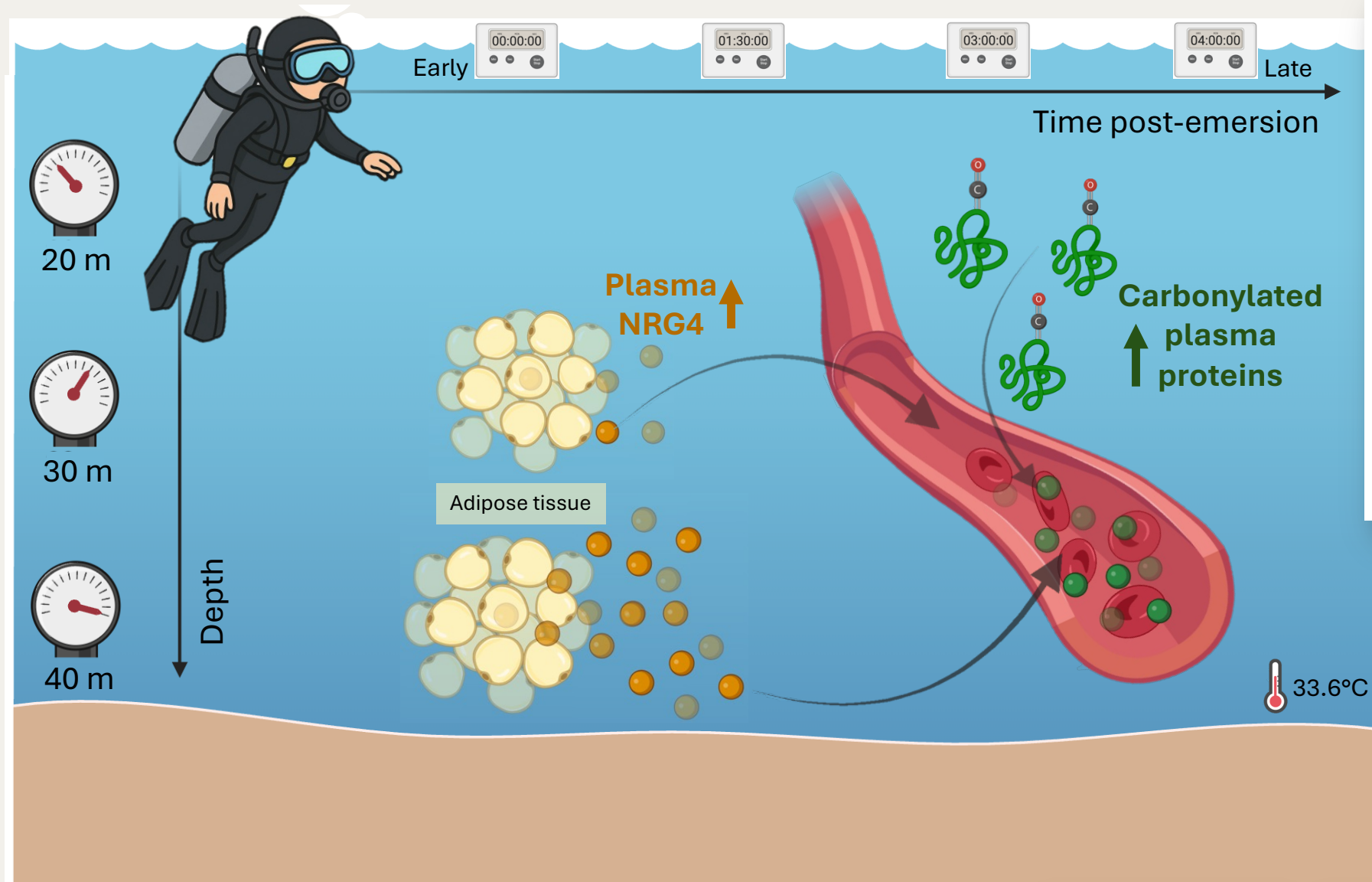
Con l'esercizio, NRG4 aumenta significativamente all'emersione, simile al pattern di 30m e 40m.



**NRG4 reagisce a stimoli combinati, rappresentando lo stress fisiologico totale (pressione + sforzo).**



# Modello integrato dello stress iperbarico subacqueo



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**Free Radical Biology and Medicine**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/freeradbiomed](https://www.elsevier.com/locate/freeradbiomed)

**Circulating Neuregulin-4 tracks acute hyperbaric and workload stress in human divers, preceding oxidative injury markers**

Claudia Di Biagio<sup>a</sup>, Paola Giglio<sup>a</sup>, Matteo Bordi<sup>a</sup>, Giovanni Larotondo<sup>a</sup>, Riccardo Turchi<sup>a</sup>, Luigi Fattorini<sup>b</sup>, Enrico Marchetti<sup>c</sup>, Daniele Lettieri-Barbato<sup>a,d</sup>, Costanza Montagna<sup>a,e</sup>, Giuseppe Filomeni<sup>a,f,\*</sup>, Katia Aquilano<sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Dept. of Biology, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy  
<sup>b</sup> Dept. of Physiology and Pharmacology "Vittorio Erspamer," Sapienza University of Rome, Rome, Italy  
<sup>c</sup> Dept. of Occupational Medicine, Epidemiology and Hygiene, INAIL, Rome, Italy  
<sup>d</sup> Cellular Dynamics and Metabolism, IRCCS Fondazione Bietti, Rome, Italy  
<sup>e</sup> Departmental Faculty of Medicine, UniCamillus—Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Rome, 00131, Italy  
<sup>f</sup> Redox Biology, Danish Cancer Institute, Copenhagen, Denmark

# Conclusioni

- NRG4 è un indicatore endocrino rapido e sensibile.
- NRG4 traccia l'effetto combinato della pressione barometrica e dello sforzo fisico.
- NRG4 potrebbe colmare il vuoto diagnostico, precedendo di ore la misurazione del danno ossidativo cellulare.



# Implicazioni pratiche: oltre la fisiologia di base



## Monitoraggio Istantaneo

Valutazione rapida dello sforzo senza attendere l'insorgenza di biomarcatori tardivi.



## Sicurezza Personalizzata

Identificazione dei subacquei che hanno subito un carico fisiologico eccessivo, prima che si manifestino i danni.



## Applicazioni Estese

Un modello esportabile per valutare lo stress in altri contesti lavorativi e ambientali ad alto rischio.

# Ringraziamenti

**INAIL**

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE  
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

Dr. Enrico Marchetti



Prof. Luigi Fattorini



Prof. Giuseppe Filomeni



Flavia Tortolici, Ph.D. (PostDoc)

Francesco Gaudio (PhD student)

Francesca Giurdanella Annina (PhD student)

Chiara De Ranieri (PhD student)

Federica Allegrini (PhD student)

Amina Tahiri (student)

Ezgi Altin (student)

**Prof. Katia Aquilano**

Alumni:

Riccardo Turchi, Ph.D.