



IL GENOTEST

Medicina di precisione

*Perfezionare lo stile di vita
Orientare le analisi per una diagnosi precoce*

RISULTATO DEL GENOTEST

GENOTEST - TEST DEL DNA

Gentile Cliente _____,

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report **Protezione 360° Uomo**

Il report descrive i risultati del GenoTest che ha commissionato.

COS'È IL GENOTEST?

Il GenoTest è l'analisi del DNA che consente di valutare la suscettibilità genetica a sviluppare una caratteristica o patologia ed è finalizzato a **perfezionare** l'alimentazione e lo stile di vita, **orientare** le analisi per una diagnosi precoce e **personalizzare** il trattamento farmacologico. In generale il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare stili di vita corretti, percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.

E' importante sottolineare che il GenoTest non produce diagnosi di patologie, ma serve a definire la suscettibilità e quindi la predisposizione a svilupparle. Questa suscettibilità è da interpretare come un fattore di rischio immodificabile come lo sono il sesso e l'età. A questo fattore, che ci viene trasmesso tramite i nostri geni, si assommano gli effetti di fattori di rischio ambientali quali: comportamenti errati o esposizione ad agenti tossici e xenobiotici; questi ultimi fattori sono modificabili e quindi possono essere corretti.

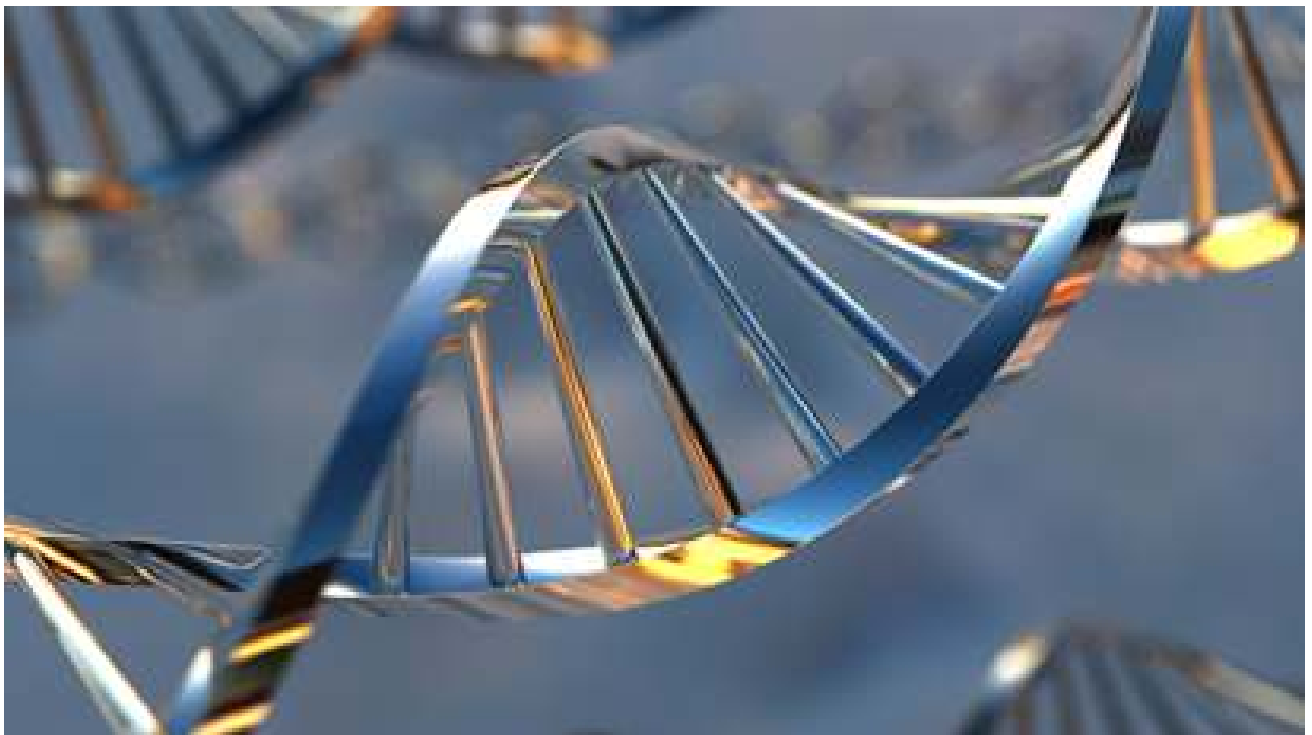
L'evoluzione costante di questo settore scientifico fa intravedere in un numero crescente di casi una concreta possibilità di identificare con largo anticipo il rischio di sviluppare alcune malattie e l'opportunità di personalizzare sia misure di prevenzione sia eventuali interventi terapeutici, siano essi di tipo dietoterapico o farmacologico.

Aggiornamenti e ulteriori dati d'interpretazione del genoma che l'evoluzione delle tecnologie e della ricerca medica produrranno in futuro, saranno disponibili per la consultazione accedendo all'interno del nostro sito www.mygenomics.eu.

My Genomics sconsiglia vivamente interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un professionista per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il **GenoTest**, o per parlare con un nostro consulente, può visitare il nostro sito web www.mygenomics.eu, mandarci una email a report@mygenomics.eu o telefonare al nostro customer care al **numero 800 788 941**.



Indice

GENOTEST - TEST DEL DNA	1
Indice	3
Certificazioni di qualita'	14
Dati Personali	17
Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)	17
Caratteristiche generali e finalita' del Test	19
Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)	19
SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata	19
Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo	21
Applicazioni del Test	21
Su cosa si basa questo Test?	22
I geni analizzati	22
Responsabilità legale	22
Sezioni e analisi	23
Risultati delle analisi di genetica personalizzata	23
I Risultati del GenoTest	25
Intolleranze alimentari	34
Intolleranza genetica al glutine	37
Introduzione	37
Il risultato	39
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	41
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	42
Bibliografia	43
Intolleranza genetica alla caffeina	44

Introduzione	44
Il risultato	45
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	46
Cenni su meccanismi biologici/ biochimici	47
Bibliografia	48
Intolleranza genetica al fruttosio	49
Introduzione	49
Il risultato	51
Bibliografia	52
Intolleranza genetica all'alcol	53
Introduzione	53
Il risultato	54
Bibliografia	55
Qualita' della pelle	56
L'invecchiamento della cute	57
Fotoinvecchiamento	58
Cronoinvecchiamento	60
La matrice extracellulare	61
Qualità collagene	65
Introduzione	65
Il risultato	66
Bibliografia	67
Elastina	68
Introduzione	68
Il risultato	68
Bibliografia	70
Velocità di foto-invecchiamento	71
Photoaging: introduzione	71

Il risultato	72
Bibliografia	75
Melanocortina e pigmentazione	76
Introduzione	76
Il risultato	77
Bibliografia	79
Risposta all'allenamento	80
Capacita' visive	82
Introduzione	82
Il risultato	82
Approfondimenti generali su ipermetropia e miopia	85
Approfondimenti generali: familiarità	86
Bibliografia	87
Risposta all'esercizio fisico	88
Introduzione	88
Il risultato	88
Approfondimenti: massimo di consumo dell'ossigeno	90
Bibliografia	91
Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico	92
Introduzione	92
Il risultato	92
Approfondimenti: le vie di produzione dell'energia	94
Bibliografia	95
Capacita' di recupero	96
Introduzione	96
Il risultato	97
Approfondimenti: sistemi di produzione dell'energia (bioenergetica) muscolare	99
Approfondimenti: overtraining e overreaching	101

Bibliografia	102
Struttura corporea	103
Profilo osseo per sportivi	105
Introduzione	105
Il risultato	105
Bibliografia	107
Profilo tendineo - legamentoso	108
Introduzione	108
Il risultato	108
Approfondimento	110
Bibliografia	111
Velocità di invecchiamento, infiammazione e stress ossidativo	112
Suscettibilità' infiammatoria e invecchiamento accelerato	115
Introduzione	115
Il risultato	116
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	118
Bibliografia	119
Risposta endogena antiossidante e detossificante	121
Introduzione	121
Il risultato	122
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	125
Bibliografia	126
Suscettibilità' allo stress ossidativo	128
Introduzione	128
Il risultato	129
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	130
Bibliografia	131
Stress muscolare	132

Introduzione	132
Il risultato	133
Bibliografia	134
Predisposizione ad infortuni	135
Introduzione	135
Il risultato	135
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato: stretching	137
Cenni su meccanismi biologici/ biochimici	138
Bibliografia	139
Metabolismi specifici	140
Metabolismo dei grassi	142
Introduzione	142
La funzione di lipidi nell'organismo umano	142
Il risultato	146
Approfondimenti biologici / biochimici	149
Bibliografia	152
Metabolismo del ferro	153
Introduzione	153
Il risultato	154
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	155
Bibliografia	156
Metabolismo degli zuccheri	157
Introduzione	157
Il risultato	158
Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza	160
Approfondimenti legati all'attività fisica	161
Bibliografia	163
Metabolismo vitamina E	164
Introduzione	164

Il risultato	164
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	166
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	167
Bibliografia	168
Metabolismo vitamina F	169
Introduzione	169
Il risultato	170
Approfondimenti in caso di rischio aumentato	172
Approfondimento: gli acidi grassi essenziali	173
Bibliografia	174
Metabolismo vitamina B6 e D	175
Introduzione	175
Il risultato	175
Approfondimenti	177
Bibliografia	178
Metabolismo dell'acido folico	179
Introduzione	179
Il risultato	180
Approfondimenti	181
Bibliografia	182
MTHFR2	183
Introduzione	183
Il risultato	186
FADS e Acidi grassi polinsaturi	187
Introduzione	187
Il risultato	188
Alopecia androgenetica	189
Predisposizione alla calvizie	197

I Geni Analizzati e le loro funzionalità	197
Il risultato	198
Bibliografia	199
Le dipendenze che influiscono sull'invecchiamento	204
Dipendenza da alcol	206
Introduzione	206
Il risultato	206
Bibliografia	208
Dipendenza da nicotina	209
Introduzione	209
Il risultato	211
Bibliografia	212
Metabolismo energetico e funzione insulinica	213
Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2	215
Introduzione	215
Il risultato	216
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	220
Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari	223
Bibliografia	224
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia	226
Introduzione	226
Il risultato	228
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	230
Approfondimenti: Meccanismi biologici e molecolari	231
Bibliografia	233
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL	234
Introduzione	234
Il risultato	235

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	237
Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari	238
Bibliografia	239
Controllo del peso	240
Introduzione	240
Il risultato	242
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	244
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	245
Bibliografia	247
Suscettibilita' osteoporotica	249
Metabolismo osseo	252
Introduzione	252
Il risultato	254
Approfondimenti diagnostici	256
Bibliografia	258
VDR1	260
Introduzione	260
Il risultato	260
VDR2	262
Il risultato	262
VDR3	262
Il risultato	263
Sindrome da Fatica Cronica (CFS)	264
Sindrome da Fatica Cronica (CFS)	266
Introduzione	266
Il risultato	270
Bibliografia	271

Cardiologia	272
Infarto del miocardio (MI)	274
Introduzione	274
Il risultato	274
Approfondimenti diagnostici e valutazione clinica di laboratorio	277
Approfondimenti e suggerimenti	278
Bibliografia	279
Aneurisma dell'aorta addominale	281
Introduzione	281
Il risultato	282
Approfondimenti e suggerimenti	284
Bibliografia	285
Placche carotidee	286
Introduzione	286
Il risultato	287
Approfondimenti e suggerimenti	288
Bibliografia	289
Malattia coronarica	290
Introduzione	290
Il risultato	291
Approfondimenti diagnostici in caso di rischio aumentato	295
Bibliografia	296
Neuro degenerazione	297
ALZHEIMER	298
PARKINSON	301
Alzheimer	302
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	302
Il risultato	303

Meccanismi biologici	306
Bibliografia	311
Parkinson	316
Introduzione	316
Il risultato	324
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	326
Meccanismi biologici	327
Bibliografia	333
Oncologia: prostata	337
Oncologia: prostata	339
Introduzione	339
Il tumore alla prostata (Fonte Airc)	339
Il risultato	344
Bibliografia	348
Oncologia: colon retto	363
Oncologia: colon retto	365
Introduzione	365
TUMORE DEL COLON-RETTO (Fonte: Fondazione Umberto Veronesi)	365
Il risultato	369
Bibliografia	370

San Marino, 19/09/2018

Gentile Cliente _____

Il GenoTest scelto è **Protezione 360° Uomo**

Il codice campione è _____

Il report è stato prodotto il _____

Oltre al report cartaceo è possibile consultare il report in formato elettronico (PDF) all'interno dell'area riservata disponibile ad ogni cliente di My Genomics. L'area sarà sempre aggiornata con nuove informazioni, ma il report rimarrà disponibile 30 giorni dalla data del caricamento.

Sarà sempre possibile richiederne una copia. Il sito a cui collegarsi è: www.mygenomics.eu

Le credenziali per **accedere all'area riservata sul sito www.mygenomics.eu** sono le seguenti:

Username: _____

Password: _____

Per privacy, esiste una terza password necessaria ad aprire il tuo report in formato PDF.

La password per aprire il file in PDF è: _____

All'interno dell'area riservata è inoltre disponibile, se richiesta, la fattura commerciale inerente al pagamento effettuato per il GenoTest in questione.

Il laboratorio che ha analizzato il DNA è **Biodiversa** con tecnologia **GSA2.0** di cui si allegano le certificazioni di qualità.

Certificazioni di qualita'



CERTIFICATE OF APPROVAL

This is to certify that the Quality Management System of:

GENOMIX4LIFE S.r.l.
Via S. Allende, 1
84081 Baronissi (Salerno) - Italy

has been approved by Lloyd's Register Quality Assurance to the following
Quality Management System Standards:

ISO 9001:2015

The Quality Management System is applicable to:


**Provision for services for genomics and
bioinformatics. Research and development
of new diagnostic methods in oncology.**

Approval Certificate
No: LRC 6019978/QMS/U/EN

Original Approval: 3rd August 2014

Current Certificate: 3rd August 2017

Certificate Expiry: 2nd August 2020


Issued by: Lloyd's Register Quality Assurance Italy Srl
for and on behalf of Lloyd's Register Quality Assurance Limited



This document is subject to the provision below

Via Cadoma, 69 - 20090 Vimodrone (MI)

For and on behalf of 1 Trinity Park, Bickenhill Lane, Birmingham, B37 7E5, - United Kingdom.

This approval is carried out in accordance with the LRQA assessment and certification procedures and monitored by LRQA.
The use of the UKAS Accreditation Mark indicates Accreditation in respect of those activities covered by the Accreditation Certificate Number 001

Lloyd's Register Group Limited, its affiliated companies, including Lloyd's Register Quality Assurance Limited (LRQA), and their respective officers, employees or agents are, individually and collectively, referred to in this clause as "Lloyd's Register". Lloyd's Register assumes no responsibility and shall not be liable to any person for any loss, damage or expense caused by reliance on the information or advice in this document or otherwise provided, unless that person has signed a contract with the relevant Lloyd's Register entity for the provision of this information or advice and in that case any responsibility or liability is exclusively on the terms and conditions set out in that contract.



Illumina Italy S.r.l.
 SOCIETÀ UNIPERSONALE
 Cod. Fiscale/Partita IVA 06814140965
 R.I. Milano n. 06814140965
 Cap. Soc. Euro 50.000 i.v.

Sede Legale:
 Via Senigallia, 18/2 Torre A
 20161 – Milano
 Italia
www.illumina.com

Oggetto: Dichiarazione di distribuzione e presenza CsPro Illumina

Il sottoscritto Aldo Richard Cervi, nato il 3 Aprile 1967 a Brescia, in qualità di rappresentante legale della società Illumina Italy srl, via Senigallia, 18/2 20161 Milano P.IVA 06814140965

DICHIARA quanto segue:

Genomix4Life Srl/Laboratorio di Medicina Molecolare e Genomica dell'Università di Salerno è l'unico fornitore di servizi (CSPro Certified Service Provider) Illumina di sequenziamento massivo parallelo di acidi nucleici di nuova generazione, genotipizzazione ed espressione genica mediante microarray con sede in una delle Regioni italiane dell'Obiettivo "Convergenza" (Puglia, Calabria, Sicilia, Campania).

La qualifica di service provider viene attribuita a laboratori qualificati a seguito del superamento di un rigoroso controllo della qualità delle metodologie analitiche implementate e della competenza del personale addetto, al fine di assicurare che i laboratori inseriti nel programma siano caratterizzati da elevati standard qualitativi.

Maggiori informazioni sulle caratteristiche del programma di certificazione CSPro Illumina e l'elenco completo dei laboratori e Ditte certificate sono riportati nel sito: <http://www.illumina.com/services/cspro.ilmn>

Milano, 30 maggio 2014

Cordiali Saluti

ILLUMINA ITALY SRL
 Via Senigallia, 18/2
 20161 MILANO
 P.IVA 06814140965

Aldo R. Cervi

BUREAU VERITAS
Certification



SYNLAB ITALIA SRL

Sede Legale:
Via Martiri delle Foibe, 1 – 20900 MONZA (MB)

Questo certificato è parte del certificato multiscopo n. IT251814 che fa capo a SYNLAB ITALIA SRL il dettaglio dei SITI e dei PUNTI PRELIEVO è nell'allegato di questo certificato.

Bureau Veritas Italia spa certifica che il sistema di gestione dell'organizzazione sopra indicata è stato valutato e giudicato conforme ai requisiti della norma di sistema di gestione seguente

Norma

ISO 9001:2008

Campo di applicazione

Laboratorio di analisi mediche di base con specializzazione in anatomia patologica, biochimica clinica, tossicologia, droghe d'abuso, citogenetica, genetica medica, ematologia, emocoagulazione, immunoematologia, microbiologia e virologia. Service di laboratorio. Attività di logistica relativa al trasporto di campioni biologici. Erogazione di attività ambulatoriali polispecialistiche, fisiokinesiterapia e diagnostica per immagini. Erogazione di servizi di medicina del lavoro. Servizi di igiene industriale. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione nell'ambito della medicina del lavoro. Progettazione e produzione di dispositivi medici nell'ambito della genetica preventiva. Erogazione di interventi chirurgici senza ricovero (day surgery).

Certificazione rilasciata in conformità al Regolamento Tecnico ACCREDIA: RT-04

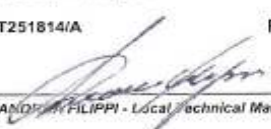
Settore/i EA di attività: **38, 35, 37, 19**

Data d'inizio del presente ciclo di certificazione: **30 giugno 2015**

Soggetto al continuo e soddisfacente mantenimento del sistema di gestione questo certificato è valido fino al: **29 giugno 2018**

Data della certificazione originale: **28 settembre 1998**

Certificate No. **IT251814/A** Rev. N. **6** del: **23 Agosto 2017**


ANDREA FILIPPI - Local Technical Manager

Indirizzo dell'organismo di certificazione:
Bureau Veritas Italia S.p.A., Via Miramare, 15 - 20126 Milano, Italia

Ulteriori chiarimenti sul campo di applicazione di questo certificato e sui requisiti applicabili della norma del sistema di gestione possono essere ottenuti contattando l'organizzazione. Per controllare la validità di questo certificato consultare il sito www.bureauveritas.it



ISO 9001	ISO 9001	ISO 9001
ISO 9002	ISO 9002	ISO 9002
ISO 9003	ISO 9003	ISO 9003
ISO 9004	ISO 9004	ISO 9004
ISO 9005	ISO 9005	ISO 9005
ISO 9006	ISO 9006	ISO 9006
ISO 9007	ISO 9007	ISO 9007
ISO 9008	ISO 9008	ISO 9008
ISO 9009	ISO 9009	ISO 9009

Indirizzo degli uffici di Ufficio di Certificazione EA 1
Secretary of EA and VAF member Registration Agency



Dati Personali

DATA DI NASCITA	21/03/1971
SESSO	M
ALTEZZA	176 cm
PESO	78 kg
ETNIA	Caucasian

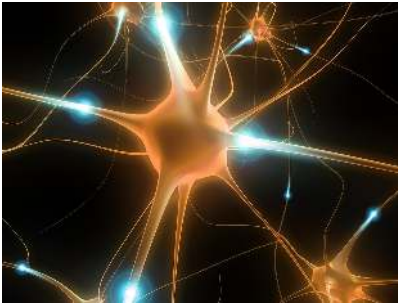
Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)

Caratteristiche generali e finalita' del Test

Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)

I geni sono parti della catena del DNA contenenti le istruzioni per la sintesi delle proteine. Ogni gene contiene una specifica combinazione di nucleotidi, identificati con le lettere A, T, C e G, che combinati in modo individuale determinano una proteina specifica.

Alcune e fortunatamente rare volte può verificarsi un errore nel processo di replicazione del DNA, che altera la sequenza nucleotidica (mutazione genetica) di un gene codificante.



Ciò comporterà un diverso o non corretto funzionamento della proteina sintetizzata a partire dal gene mutato. Esistono poi modifiche nella sequenza del codice genetico, presenti con una frequenza molto elevata e in modo caratteristico in ogni individuo: questi sono detti polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs). Gran parte degli SNPs non sembra avere un ruolo biologico diretto sul fenotipo di un individuo, mentre altri producono un'alterazione qualitativa o quantitativa del prodotto di espressione del gene o di più geni associati da una relazione funzionale.

Lo studio dei polimorfismi può essere indicativo della predisposizione a sviluppare un determinato tratto fenotipico sia positivo (un certo vantaggio biologico) sia negativo (ad es. una patologia). Nel complesso, le combinazioni di SNPs sono distintive di un individuo, e quindi la loro indagine può essere applicata alla mappatura (fingerprinting) molecolare del genoma per fornire una vera e propria "carta d'identità" genetica soggettiva, con ovvie e immediate applicazioni in alcuni ambiti della medicina.

La combinazione di polimorfismi in più geni può aumentare o diminuire la suscettibilità individuale a sviluppare malattie comuni, come diabete e alcuni tipi di cancro, che sono appunto dette poligeniche.

SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata



I test genetici e genomici che si occupano di queste verifiche fanno parte della cosiddetta “medicina predittiva e personalizzata”.

Lo studio di SNPs può essere condotto in qualsiasi momento della vita di un individuo per conoscere in modo aprioristico la probabilità di sviluppare un certo fenotipo, sia esso favorevole o sfavorevole. Questa probabilità è influenzata dall'interazione dei nostri geni con vari fattori ambientali. La genomica usa strumenti

d'indagine statistica e molecolare avanzata per identificare l'interazione degli alimenti con i nostri geni nel produrre effetti sia positivi che negativi per la nostra salute.

È una scienza olistica, ovvero una disciplina che si occupa di raccogliere ampie informazioni su un fenomeno, al fine di ottenere una prima informazione utile a identificare una problematica, ed eventualmente ipotizzare strategie per affrontarla. Vengono studiate caratteristiche individuali non direttamente associate ad uno stato di malattia, ma ne può definire il livello di suscettibilità genetica a svilupparla. L'importanza di conoscere queste informazioni consiste nell'avere un riferimento di base per affrontare in modo mirato i fattori ambientali che si combinano con i nostri geni nel sostenere un processo patogenetico. Da ciò deriva la possibilità di utilizzare i test genomici per individuare lo stile di vita e la dieta ottimale per un individuo, e quindi la risposta metabolica e funzionale agli alimenti o alle loro componenti di rilevanza nutrizionale e non nutrizionale.

Per identificare propensioni e suscettibilità di un individuo a sviluppare determinate caratteristiche sulla base dello studio di polimorfismi genici, questi, nel loro complesso o sotto forma di pannelli mirati, vengono confrontati con i polimorfismi presenti nel DNA di molti altri individui, omogenei per la caratteristica oggetto di studio (ad esempio: una malattia).

Questo approccio, definito con il termine “studio di associazione”, prevede quindi il confronto tra gruppi di individui, distinti in casi (soggetti con la caratteristica che stiamo studiando) e controlli (soggetti in cui la caratteristica non è presente). In questi gruppi la presenza di profili di SNPs distintivi viene verificata e pesata calcolando un indice relativo di probabilità (odd ratio, OR). Questo valore definisce il grado di differenziazione che il test di SNP produce tra i casi e i controlli, e quindi può essere usato nelle indagini individuali per prevedere la probabilità di sviluppare o meno una determinata caratteristica (la stessa presente nei casi investigati nello studio di associazione in cui è stato calcolato il dato OR). La genomica non ha nulla a che fare con pratiche di medicina alternativa, e non fornisce direttamente soluzioni cliniche in termini di diagnosi e cura.

Non è una scienza che si occupa di modificare o interferire con il DNA, ma ne studia le caratteristiche distintive ed individuali dalle quali estrapolare interpretazioni fenotipiche, ovvero identificare tratti e suscettibilità personali.

Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo

I Test genomici possono favorire la scelta del regime dietetico ottimale all'interno di protocolli nutrizionali e/o clinici, in accordo con i principi della medicina ufficiale. Un'ampia letteratura supporta questo tipo di applicazioni, e studi recenti stanno dimostrando l'impatto sempre più importante della medicina personalizzata e dell'indagine dei polimorfismi genetici nell'ambito della medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine). Il concetto di dieta ottimale non può prescindere dall'impostazione di stili di vita corretti, che sono alla base delle misure di prevenzione di malattie associate all'invecchiamento. Dieta ottimale e stili di vita corretti sono quindi alla base del concetto di "invecchiamento di successo".

La dieta ideale deve tenere conto delle caratteristiche genetiche individuali, rapportandole all'ambiente in cui si vive: conoscere il nostro assetto genetico ci dà anche l'opportunità di personalizzare programmi di attività fisica e altri comportamenti utili ad ottenere il maggior vantaggio possibile per la nostra salute.

Applicazioni del Test



Una delle applicazioni più immediate del Test è quella di strumento preclinico di supporto per misure di screening e verifica diagnostica di alcune malattie. Per definire il potere predittivo dell'indagine di SNPs, sono necessari protocolli scientifici mirati e particolarmente complessi in termini di metodi e costi di esecuzione.

I trial più significativi condotti negli ultimi anni per l'identificazione di polimorfismi genici di rilevanza clinica si sono basati su una mappatura estensiva (genome-wide) di polimorfismi in ampie popolazioni di soggetti, sulla quale è stato determinato il grado di associazione con vari tratti fenotipici d'interesse clinico. In studi di associazione caso-controllo come quelli sopradescritti, si può quindi determinare, in termini probabilistici, un indicatore preclinico di una determinata condizione, che viene poi verificato ad altri livelli di indagine clinica e biologica.

In questo caso si può anche giungere ad identificare pannelli di SNPs ampi o mirati, che possono acquisire rilevanza diagnostica. L'indagine di SNPs è usata in modo estensivo a supporto di trial clinici mirati ad identificare nuovi farmaci e protocolli terapeutici: questi permettono di svolgere indagini predittive a livello individuale, finalizzate a definire efficacia e sicurezza di una molecola d'interesse farmacologico o nutrizionale/nutraceutico.

In questi settori, l'identificazione preventiva dei "responder" (soggetti che risponderanno a una determinata terapia o alimento/dieta), può portare a definire formulazioni e dosaggi appropriati alle

caratteristiche metaboliche individuali, eventualmente prevedendo effetti avversi ed efficacia dell'intervento terapeutico/alimentare.

Su cosa si basa questo Test?

I Test che proponiamo sono basati sulla tecnica di screening di SNPs condotta mediante microarray platform di ultima generazione per scansione e/o sequenziamento ad alta efficienza (o high-throughput) di DNA.

Questo tipo di tecnologia permette di:

- Verificare gruppi mirati (targeted approach) o la serie completa (wide approach) di SNPs che sono presenti nella parte codificante o nell'intero genoma di un individuo;
- Indagare 964.193 SNPs sull'intero genoma, grazie ad una strategia di indagine per SNPs denominata "wide".

I geni analizzati

La lista dei geni analizzati è descritta dettagliatamente in ogni pannello di analisi, al fine di definire il genotipo oggetto dell'indagine. Ulteriori informazioni sull'analisi dei geni e sulla letteratura ed essi associata si trovano al termine di ogni sezione che compone il Report, assieme ad una rappresentazione grafica e ad una sintesi descrittiva del livello di suscettibilità individuato, e quindi alle opportune raccomandazioni proposte dai nostri esperti.

Responsabilità legale

Il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.

Sono sconsigliati interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un medico per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il Test, o per parlare con un nostro consulente, non esiti a contattarci.

Un indice di facile consultazione è presente nel Report, al fine di avere visione d'insieme e immediata dei pannelli analizzati, mostrando risultati e caratteristiche genetiche alle quali si deve prestare attenzione.

Sezioni e analisi

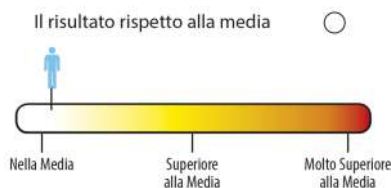
Il rapporto finale delle analisi è suddiviso in sezioni che contengono le informazioni chiave risultanti dai pannelli dei polimorfismi selezionati, dai quali derivano informazioni sul livello di attenzione da prestare ad ogni aspetto investigato e le relative raccomandazioni sulle misure da adottare.

Queste raccomandazioni suggeriscono azioni generali e di indirizzo su come impostare stili di vita sani, e in particolare un regime dietetico ottimale.

In ogni sezione è riportata la letteratura a supporto della scelta del pannello di geni in cui vengono analizzati gli specifici polimorfismi.

Risultati delle analisi di genetica personalizzata

Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



Bianco: Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione di riferimento.

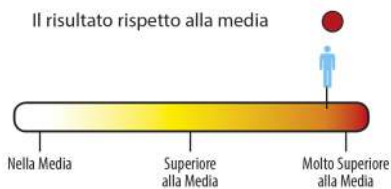
Caratteristiche generali e finalita' del Test

Il risultato rispetto alla media




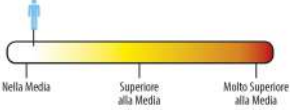

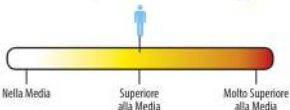





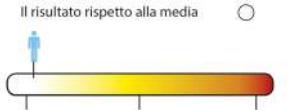
Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.


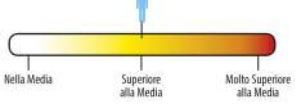

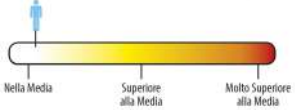

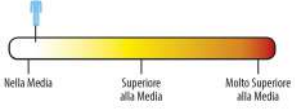

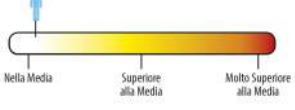

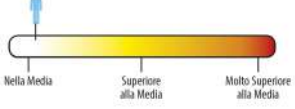

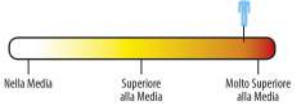
Il risultato rispetto alla media



Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

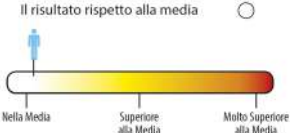

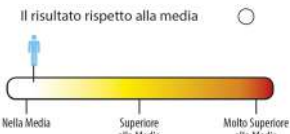
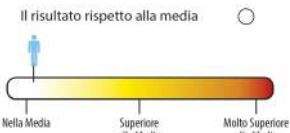
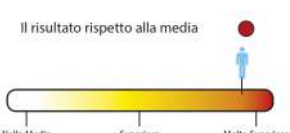

I Risultati del GenoTest

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Intolleranza genetica al glutine	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	In base ai polimorfismi saggiati, non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine.
Intolleranza genetica alla caffeina	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	L'analisi del profilo genetico evidenzia che il metabolismo della caffeina potrebbe essere rallentato. Infatti, sono state identificate sia una variante sfavorevole sia una favorevole del gene CYP1A2. Circa il 48% della popolazione caucasica/ europea possiede questa configurazione genetica.
Intolleranza genetica al fruttosio	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Il test rivela polimorfismi associati a una suscettibilità aumentata a sviluppare intolleranza al fruttosio.
Intolleranza genetica all'alcol	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le verifiche genetiche indicano un profilo genetico associato a un metabolismo dell'alcol efficace.
Qualità collagene	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Qualità delle fibre collagene OTTIMALE

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Elastina	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	E' stato rilevato il genotipo moderatamente sfavorevole
Velocità di foto-invecchiamento	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.
Melanocortina e pigmentazione	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.
Capacita' visive	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di disturbi ottici, in particolare quelli correlati a miopie.
Risposta all'esercizio fisico	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le analisi indicano che non sono presenti delle varianti genetiche le quali predispongano a sviluppare performance nelle attività collegate ad impegni di alta intensità ed esplosività muscolare.
Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le analisi indicano una predisposizione allo sviluppo delle varianti genetiche che comportano una maggiore attitudine a sport di resistenza come running, triathlon, ciclismo, nuoto.


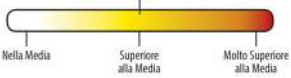

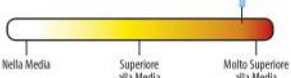

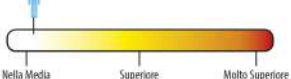

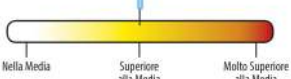

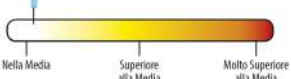

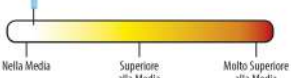
PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Capacita' di recupero	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo genetico indica che non sei predisposto a tempi di recupero più lunghi, indolenzimento muscolare, riduzione di forza e performance in attività di sprint ed esplosività muscolare.
Profilo osseo per sportivi	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo genetico è relazionato ad atleti che hanno una bassa percentuale di rischio legata a fratture ossee da stress. Quindi il profilo osseo non è esposto a particolari rischi.
Profilo tendineo - legamentoso	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di tendinopatie, in particolare quelle a carico del tendine d'Achille.
Suscettibilita' infiammatoria e invecchiamento accelerato	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo rilevato suggerisce una suscettibilità infiammatoria nella media della popolazione sana di riferimento.
Risposta endogena antiossidante e detossificante	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo di polimorfismi rilevato non identifica alcuna particolare suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.
Suscettibilita' allo stress ossidativo	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo di polimorfismi rilevato identifica una bassa suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.


PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Stress muscolare	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	I polimorfismi studiati non evidenziano suscettibilità a sviluppare un fenotipo pro-infiammatorio.
Predisposizione ad infortuni	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Profilo genetico sfavorevole all'insorgenza di tendinopatie e fratture da stress.
Metabolismo dei grassi	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le varianti genetiche rilevate mostrano una tendenza lievemente ridotta rispetto alla popolazione sana di riferimento a metabolizzare i grassi.
Metabolismo del ferro	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le caratteristiche evidenziate nel profilo genetico portano ad avere livelli di ferro nella norma.
Metabolismo degli zuccheri	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le varianti genetiche rilevate mostrano una predisposizione lievemente aumentata rispetto alla popolazione sana di riferimento a sviluppare insulino-resistenza.
Metabolismo vitamina E	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il test indica che il corredo genetico analizzato determina un buon livello di vitamina E nel sangue.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Metabolismo vitamina F	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	Il test ha evidenziato un corredo genetico tale da trarre un naturale beneficio (effetto protettivo) in seguito all'assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 e Omega-3 nel tuo organismo.
Metabolismo vitamina B6 e D	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	Le analisi mostrano varianti genetiche lievemente sfavorevoli, di conseguenza l'attività di assorbimento della Vitamina B6 e D sarà lievemente ridotto.
Metabolismo dell'acido folico	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	Le analisi mostrano varianti favorevoli del gene MTHFR, di conseguenza l'attività enzimatica ed i livelli di vitamina B9 saranno tendenzialmente nella norma.
MTHFR2	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	Wild type (genotipo comune).
FADS e Acidi grassi polinsaturi	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).
Predisposizione alla calvizie	<p>Il risultato rispetto alla media</p> 	Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Dipendenza da alcol	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	L'indagine genetica suggerisce una suscettibilità moderatamente aumentata a sviluppare dipendenza dall'alcol.
Dipendenza da nicotina	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	L'indagine del corredo genetico mostra due varianti favorevoli del gene <i>CHRNA3</i> , condizione che determina un basso livello di suscettibilità a sviluppare dipendenza da nicotina.
Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Si rileva una moderata suscettibilità genetica a sviluppare resistenza insulinica e disordini del metabolismo energetico (tra il 25° e 50° percentile della popolazione a rischio o malata).
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni del quadro lipidico secondarie a una ridotta risposta insulinica.
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado particolarmente elevato di suscettibilità a sviluppare alterazioni dei livelli di HDL associate a un difetto del metabolismo lipidico e della risposta insulinica.
Controllo del peso	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	L'indagine dei polimorfismi mostra un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare sovrappeso e obesità in associazione a conseguenze metaboliche e difetti della funzione insulinica.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Metabolismo osseo	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il profilo genetico rilevato definisce una suscettibilità a manifestare un'aumentata fragilità ossea e osteoporosi pari a quella della popolazione sana di riferimento.
VDR1	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Wild type (genotipo comune)
VDR2	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	wild type (genotipo comune)
VDR3	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Wild type (genotipo comune).
Sindrome da Fatica Cronica (CFS)	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Esiste una suscettibilità genetica sovrapponibile alla popolazione di riferimento allo sviluppo di astenia cronica nel corso della vita, compresa la sindrome da fatica cronica (CFS).
Infarto del miocardio (MI)	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il profilo analizzato indica un livello di suscettibilità superiore alla media; cioè significa che bisogna prestare particolare attenzione ai fattori di rischio ambientali.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
<p>Aneurisma dell'aorta addominale</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>L'analisi dei polimorfismi indagati suggerisce un livello di suscettibilità leggermente superiore alla media</p>
<p>Placche carotidee</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>Il risultato è decisamente superiore alla media della popolazione di riferimento.</p>
<p>Malattia coronarica</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>Dalle indagini effettuate su questo profilo genetico emerge un risultato nella media con quello della popolazione di riferimento.</p>
<p>Alzheimer</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>Il profilo dei polimorfismi rilevato nel paziente suggerisce che le alterazioni del network poligenico comportino un livello di suscettibilità lieve alla malattia.</p>
<p>Parkinson</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>Il profilo dei polimorfismi rilevato comporta un livello di suscettibilità alla malattia pari a quello della popolazione di riferimento.</p>
<p>Oncologia: prostata</p>	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	<p>Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale di riferimento.</p>

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Oncologia: colon retto	<p data-bbox="512 225 695 243">Il risultato rispetto alla media</p>  <p data-bbox="496 334 786 365">Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	<p data-bbox="823 238 1412 353">Il test indica un livello di suscettibilità superiore a quello della popolazione di riferimento.</p>



Intolleranze alimentari

Le intolleranze alimentari fanno parte di un più vasto gruppo di disturbi definiti come reazioni avverse al cibo: si parla di intolleranza alimentare, piuttosto che di allergia, quando la reazione non è provocata dal sistema immunitario. Le intolleranze sono più comuni delle allergie.

Le prime osservazioni sui disturbi legati all'ingestione di cibo sono molto antiche: già Ippocrate aveva notato gli effetti negativi dovuti all'ingestione di latte di mucca. Tuttavia, le reazioni avverse al cibo costituiscono ancora una delle aree più controverse della medicina: non sono sempre chiari i meccanismi che ne stanno alla base e c'è ancora molta incertezza sulla sintomatologia clinica, sulla diagnosi e sui test che vengono utilizzati per effettuarla. Di conseguenza, ci sono differenze di opinione sulla diffusione di questi disturbi e sul loro impatto sociale.

Per definire i disturbi legati all'ingestione del cibo sono stati e vengono tuttora usati molti termini. L'American Academy of Allergy Asthma and Immunology ha proposto una classificazione, largamente accettata, che utilizza il termine generico "reazione avversa al cibo", distinguendo poi tra allergie e intolleranze: le allergie sono mediate da meccanismi immunologici; nelle intolleranze, invece, la reazione non è provocata dal sistema immunitario.

Una classificazione simile, proposta dalla European Academy of Allergology and Clinical Immunology, introduce la distinzione tra reazioni tossiche e non tossiche. Le reazioni tossiche, o da avvelenamento, sono causate dalla presenza di tossine nell'alimento e dipendono esclusivamente dalla quantità di alimento tossico che viene ingerito; un tipico esempio di reazione tossica è l'avvelenamento dovuto all'ingestione di funghi. Le reazioni non tossiche, invece, dipendono dalla suscettibilità dell'individuo e si suddividono in allergie e intolleranze.

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari. Quelle enzimatiche sono determinate dall'incapacità, per difetti congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo. L'intolleranza enzimatica più frequente è quella al lattosio, una sostanza contenuta nel latte; la forma più comune di intolleranza al grano è la celiachia; un altro esempio di intolleranza dovuta alla carenza di un enzima è il favismo. Le intolleranze farmacologiche si manifestano in soggetti che hanno una reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi. In alcuni casi, infine, la reazione può essere dovuta ad alcuni additivi aggiunti agli alimenti. Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.

Le intolleranze possono causare una vasta gamma di sintomi che possono manifestarsi con tempistiche e severità diverse; possono comparire saltuariamente o essere sempre presenti, possono manifestarsi ore o giorni dopo l'ingestione di un certo alimento. La severità degli stessi dipende da quanto il paziente ha mangiato e da cosa ha mangiato e dalla concomitanza di altri

fattori.

Le varie tipologie di sintomi:

- Dermatologici: Si ha orticaria, angioedema, dermatite atopica, dermatite erpetiforme, peggioramento di un eczema, prurito.
- Gastrointestinali: Si manifestano diarrea, costipazione cronica, afte, nausea, dispepsia, gastroenterite eosinofila, esofagite eosinofila (cfr. eosinofilia sanguigna), crampi addominali, intestino irritabile.
- Respiratori: Vi sono congestione nasale e sinusale, irritazione alla gola, peggioramento dell'asma, anafilassi non IgE-mediata.
- Neurologici: emicrania, nevralgia, parestesie, vertigini, modificazioni comportamentali nei bambini, cambiamenti di umore, letargia o affaticamento, mialgia, fascicolazioni benigne, dolori crescenti.

Intolleranza genetica al glutine

Introduzione

La celiachia è una patologia su base alimentare che si manifesta sotto forma di una reazione immunitaria anche grave del tratto gastro-intestinale e sistemica. Questa reazione è provocata da proteine alimentari, contenute in diverse proporzioni in varie specie di frumento, quali: grano, orzo e segale. Queste proteine sono identificate col termine di “glutine” e la gliadina è la proteina glutinica che è ritenuta avere il ruolo maggiore nell’eziopatogenesi della celiachia.



La malattia è caratterizzata da un’intolleranza permanente al glutine che, una volta ingerito, produce un’attivazione del sistema immunitario con conseguente risposta infiammatoria che può causare danni alla mucosa intestinale a livello del tenue.

Le cause del morbo celiaco sono state definitivamente chiarite solo in epoche recenti e per lungo tempo questa condizione è stata significativamente sotto-diagnosticata. Gli sviluppi diagnostici e clinici hanno rivelato una prevalenza della sindrome celiaca superiore all’effettivo riscontro clinico che era basato essenzialmente sulla sola sintomatologia intestinale.



Ciò è dovuto a numerosi fattori, tra i quali la presenza di situazioni iniziali equivoche o non conclamate e di difficile comprensione clinica, la genericità di alcuni sintomi che possono creare un quadro fuorviante o destare scarsa attenzione del clinico. Per questo l’indagine genetica ha un ruolo rilevante sia nelle indagini precliniche utili a aumentare l’attenzione sul rischio di sviluppare questa malattia, sia nelle indagini di significato diagnostico e prognostico per

contribuire a identificare e chiarire quadri e disturbi gastroenterici e/o sistemici di non facile comprensione clinica.

Se non adeguatamente e tempestivamente trattata, questa condizione predispone a una serie di patologie gravi, tra le quali figurano malassorbimento, infertilità, tendenza agli aborti spontanei, osteoporosi, disfunzioni immunitarie e alcuni tumori.

Questa patologia può presentarsi a qualsiasi età, con diverse manifestazioni cliniche: stanchezza, dolore addominale e gonfiore addominale, diarrea intermittente, perdita di peso e nausea. In alcune persone tuttavia non si verificano sintomi aperti.

Nei bambini e negli adolescenti possono presentare sintomi extraintestinali, tra cui la bassa statura, pubertà ritardata, anemia e sintomi neurologici causati da malassorbimento di sostanze nutritive.

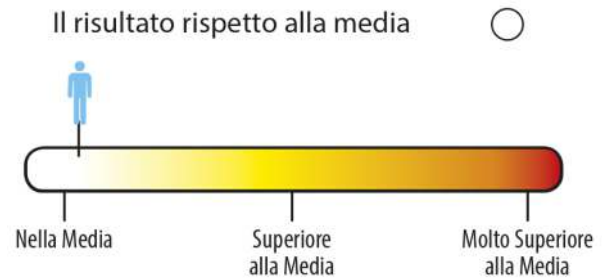
E' stato dimostrato che i geni del complesso di istocompatibilità HLA II sono fortemente associati alla malattia: il 95% dei pazienti presenta l'eterodimero HLA-DQ2.

La celiachia può colpire chiunque; tuttavia, tende ad essere più comune in soggetti con almeno un membro della famiglia affetto da malattia celiaca o dermatite erpetiforme, diabete di tipo 1, sindrome di Down o la sindrome di Turner, malattie autoimmuni della tiroide, sindrome di Sjogren e colite microscopica.

Questa associazione tra condizioni che si manifestano a livello familiare sottende a un interessamento del sistema immunitario e di sorveglianza tissutale (risposta tollerogena e di riconoscimento del "self") che è trasmissibile sulla base degli stessi meccanismi di altri tratti somatici autosomici.

Livello di suscettibilità 1

In base ai polimorfismi saggiati, non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine.



Raccomandazioni

Non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine. Ciò, comunque, non esclude del tutto che ciò possa verificarsi in futuro e quindi, sia in assenza sia in presenza di sintomi gastro-intestinali o di altro genere ascrivibili al quadro del morbo celiaco descritti nelle altre sezioni del referto, consigliamo di confrontarsi con uno specialista gastroenterologo per svolgere le opportune verifiche cliniche e eventualmente una prova di esclusione alimentare del glutine.

Anche nei soggetti asintomatici si raccomanda l'impostazione di un piano di stili di vita e alimentare idoneo a mantenere integra la funzione del tratto gastro-intestinale e immunitaria in genere. Evitare sovraccarichi metabolici da eccesso alimentare e abuso di alcol, farmaci e droghe e praticare regolarmente attività fisica, sono i primi presidi da mettere in atto per proteggere l'integrità di queste funzioni. Curare l'integrità della microflora intestinale in particolare negli stati di disbiosi causati da stili di vita errati, malattie o terapie con antibiotici. In questi casi, è opportuno rivolgersi a uno specialista per verificare la diagnosi del problema e eventualmente si può ricorrere all'uso di pre e pro-biotici abbinato a opportuni regimi alimentari.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BACH2MAP3K7	rs10806425	A	AA
ELMO1	rs6974491	A	AG
HLA-DQ2.2	rs2395182	T	TG
HLA-DQ2.2	rs7775228	C	TT
HLA-DQ8	rs7454108	C	TT
HLA-DQA1HLA-DQB1	rs2187668	T	GG

Intolleranze alimentari

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL12A	rs17810546	G	AA
IL1RL1IL18R1IL18RAPSLC9A4	rs13015714	G	TT
IL2IL21	rs13151961	G	AG
Intergenic	rs10936599	T	CC
Intergenic	rs296547	T	AG
Intergenic	rs9792269	G	AA
ITGA4UBE2E3	rs13010713	G	AG
KIAA1109ADAD1IL2IL21	rs6822844	G	GG
PUS10	rs13003464	G	AG
SH2B3	rs653178	C	AG
TAGAP	rs1738074	T	AG
TNFAIP3	rs2327832	G	AA

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Gli alimenti contenente glutine sono identificabili sulla base della normativa vigente sull'etichettatura degli alimenti (2).

Nei soggetti diagnosticati sensibili o intolleranti deve essere evitato il contatto alimentare oltre che con grano, orzo, avena, farro, segale e loro derivati come ad esempio la birra (prodotta con malto d'orzo o altri ingredienti contenenti glutine), anche con vari alimenti a base di frumento quali: bulgur (boulgour o burghul) e "cracked" grano (tipologie di grano frantumato e lavorato per produrre ricette tipiche dell'area mediorientale), couscous, frik o grano verde egiziano, greunkern o grano verde greco o spelta, Kamut®, monococco o enkir, seitan, tabulè, tritcale.

E' comunque necessario un controllo periodo per monitorare lo stato di salute e individuare eventuali carenze alimentari. Si raccomanda di considerare il fatto che l'esclusioni di alimenti dalla dieta deve prevedere un'integrazione o sostituzione con altri alimenti che compensi eventuali carenze (ad es.nel caso del glutine, fare attenzione all'assunzione di energia e alcune vitamine particolarmente rappresentate nel frumento in genere).

Una dieta povera di glutine comporta carenze alimentari che possono essere controllato assumendo integratori vitaminici, quali ad esempio vitamina B12 e acido folico.

Per i soggetti a rischio di sviluppare la celiachia, come familiari di primo grado dei pazienti celiaci, pazienti con diabete di tipo 1 e soggetti con sindrome di Down, è consigliato l'analisi dei geni del complesso di istocompatibilità HLA II.

Cenni su meccanismi biologici / biochimici

Nell'intolleranza permanente la causa è l'esposizione alimentare alla gliadina, una frazione proteica della farina di grano, dell'orzo e di altri cereali. Questa condizione si verifica in soggetti geneticamente predisposti e si manifesta con una reazione immunitaria di grado anche grave con interessamento intestinale e anche delle funzioni generali di vari organi e apparati.

La storia naturale della malattia evidenzia oltre alla forma classica che si manifesta nei primi anni di vita, l'esistenza di forme latenti, che possono esordire con una sintomatologia tardiva, o atipiche che si rilevano attraverso patologie autoimmuni associate alla celiachia.

Nella patogenesi della malattia intervengono molteplici eventi che condizionano e accelerano la comparsa delle lesioni immuno-infiammatorie intestinali o altri sintomi extra-intestinali. Tra essi un ruolo fondamentale è svolto da una risposta immunologica umorale e cellulare verso epitopi della transglutaminasi tissutale (t-TG) e della gliadina.

Quest'ultima, infatti, dopo esser stata processata dall'enzima tissutale transglutaminasi e fagocitata dalle cellule presentanti l'antigene APC, viene esposta dalle molecole DQ2 e DQ8 del sistema HLA II, per essere riconosciuta come antigene "non-self" dai linfociti T, cioè come antigene estraneo da attaccare e distruggere.

Cellule T isolate dalla mucosa intestinale di celiaci riconoscono i frammenti di gliadina e si attivano a dare una risposta immunitaria aberrante, solo se questi sono presentati da APC che portano gli HLA DQ2 o DQ8.

La risposta anticorpale e cellulo-mediata intestinale innescata nei confronti della gliadina, danneggia i villi della mucosa intestinale e comporta nel tempo il suo completo appiattimento causando malassorbimento.

Bibliografia

1. Associazione Italiana Celiachia: <http://www.celiachia.it/>
2. Regolamento (CE) 41/2009: composizione ed etichettatura dei prodotti alimentari adatti alle persone intolleranti al glutine.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della sensibilità al glutine:

Dubois, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet. 2010 Apr;42(4):295-302.

Hunt KA, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. Nat Genet. 2008 Apr;40(4):395-402.

KoskinenLL, et al. Association study of the IL18RAP locus in three European populations with coeliac disease. Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 6

Regolamento (CE) 41/2009: composizione ed etichettatura dei prodotti alimentari adatti alle persone intolleranti al glutine

Van Heel, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet. 2007 Jul;39(7):827-9.



Intolleranza genetica alla caffeina

Introduzione

La caffeina è un alcaloide naturale con proprietà stimolanti su metabolismo e sistema nervoso. Viene comunemente introdotta con la dieta (bevande naturalmente o artificialmente caffeinizzate, alcuni alimenti contenenti caffè e derivati, ecc.) o con alcuni farmaci e para-farmaci.

Alcuni individui non metabolizzano in modo efficiente questa molecola e pertanto manifestano sintomi da intolleranza quali: insonnia, irritabilità, accelerazione del battito cardiaco, tensione muscolare, irrequietezza. Una forma di enzima particolarmente espresso nel fegato e appartenente alla famiglia del citocromo P450, è responsabile del metabolismo della caffeina oltre che di numerose altre sostanze di rilevanza alimentare e farmacologica. Questo enzima identificato con la sigla CYP1A2 viene espresso da geni i cui polimorfismi allelici ne condizionano l'efficacia metabolica. Gli individui che presentano l'allele CYP1A2*1F sono "lenti" metabolizzatori della caffeina, mentre i portatori della variante CYP1A2*1A sono "veloci" metabolizzatori.

Questo test è consigliato per tutti i consumatori abituali di caffè, in presenza di sintomi, ma anche come semplice misura di prevenzione rispetto allo sviluppo di questi nel tempo o a dosi di esposizione elevate.



Livello di suscettibilità 2

L'analisi del profilo genetico evidenzia che il metabolismo della caffeina potrebbe essere rallentato. Infatti, sono state identificate sia una variante sfavorevole sia una favorevole del gene CYP1A2. Circa il 48% della popolazione caucasica/ europea possiede questa configurazione genetica.



Raccomandazioni

L'analisi del genotipo ha identificato la presenza di alleli che determinano un metabolismo lento della caffeina.

Anche in assenza di sintomi maggiori, consigliamo comunque di limitare il consumo di caffè a non più di una tazza al giorno per evitare il rischio di complicazioni quali un aumento della pressione sanguigna. Alternative a questa bevanda possono essere facilmente identificate (ad esempio: caffè d'orzo o decaffeinato).

Inoltre si raccomanda di rivolgersi a uno specialista per verificare lo stato di salute generale ed eventuali sintomi che confermino il risultato del test. In assenza di questi sintomi, l'osservazione clinica andrebbe ripetuta nel tempo.

Impostare su consiglio medico-nutrizionale un programma di protezione cardiovascolare e prevenzione dei rischi da intolleranza alla caffeina e in genere opportuno e va considerata una misura particolarmente rilevante nei metabolizzatori lenti.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADORA2A	rs3761422	T	TC
AHR	rs6968865	T	TT
CYP1A1CYP1A2	rs2472297	T	TC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I protocolli clinici per lo studio dell'intolleranza alla caffeina sono relativamente semplici e basati sulla semplice raccolta dell'anamnesi in cui, ovviamente, sono cruciali le informazioni sulle risposte sintomatiche all'assunzione della caffeina. Raramente si può ricorrere a prove farmacologiche e di caratterizzazione metabolica che includono dosaggi dei livelli di catecolamine e anche test dei polimorfismi del citocromo P450.

Queste verifiche sono di pertinenza dello specialista endocrinologo e servono a verificare alterazioni nel metabolismo e nella risposta alle catecolamine. Lo studio dei recettori delle catecolamine ha invece particolare rilevanza nella ricerca di base e clinica. Ad esempio lo studio dei recettori dell'adenosina, dei recettori, accoppiati a proteine G, ha rilevanza nello studio di aritmie patologiche e di alterazioni di processi neuro-endocrini sia primari sia secondari ad altre malattie. Questi studi sono utili anche a definire i processi biologici che regolano la fisiologia e il controllo delle risposte endocrine a livello di vari organi e in particolare del sistema nervoso autonomo e centrale, del cuore e dei vasi.



Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

Uno degli effetti più conosciuti della caffeina, un alcaloide naturale della famiglia delle metilxantine, è la sua capacità di agire come sostanza eccitante in grado di “ritardare” in maniera temporanea la sensazione di fatica, di migliorare i riflessi e la capacità di concentrazione, e di avere una blanda azione analgesica; la sua conformazione chimica (1,3,7-trimetilxantina, un derivato strutturalmente simile dalla base azotata purinica adenina presente negli acidi nucleici, da cui si forma un importante intermedio biochimico utile nella produzione di energia a livello cellulare e con azione ormonale: il nucleoside adenosina), la rende infatti idonea, anche a concentrazioni molto basse, ad interagire con specifici recettori che regolano la funzionalità del sistema cardiovascolare, endocrino e nervoso.

Grazie alla sua azione di antagonista competitivo nei confronti dei recettori dell'adenosina, la caffeina favorisce il rilascio di due ormoni chiamati adrenalina (epinefrina) e noradrenalina. Le catecolamine favoriscono l'aumento del metabolismo (spesa energetica di base), della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza respiratoria per aumentare così l'ossigenazione del sangue e quindi dei tessuti che, a seguito dell'azione farmacologica, hanno aumentato la domanda metabolica. Come inibitore competitivo del recettore per l'adenosina e inibitore della cAMP-PDE (AMP ciclico fosfodiesterasi), la caffeina ha importanti effetti d'interazione con le sostanze farmacologiche adenosina-simili. Ad esempio, l'effetto farmacologico dell'adenosina è ridotto negli individui che assumono caffeina o altre metilxantine come la teofillina. Per questo e anche in funzione della capacità di metabolizzare caffeina e altri substrati del CYP1A2, si possono avere modifiche anche importanti della farmacocinetica dei composti anfetaminosimili e in genere delle catecolamine.

L'azione sulle terminazioni nervose mediata da effetti sul potenziale post-sinaptico, stimola quindi il sistema nervoso (autonomo) simpatico che è responsabile degli effetti sui centri che aumentano il battito cardiaco e l'afflusso di sangue ai muscoli, diminuendo al contempo l'afflusso di sangue alla pelle e agli organi interni, e il rilascio di glucosio del fegato. L'azione inibitoria sulla cAMP-PDE (AMP-ciclico fosfodiesterasi), aumenta i livelli del mediatore di segnale cellulare cAMP (adenosin-monofosfato ciclico), riducendone la conversione nella forma aciclica (cAMP --> AMP). Questo è un sistema di controllo del signaling cellulare che ripristina l'omeostasi cellulare dopo l'azione delle catecolamine. Infatti, visto il ruolo del cAMP come secondo messaggero dell'azione dell'adrenalina sui recettori cellulari accoppiati a proteina G, ridurre l'attività della cAMP-PDE significa prolungare l'effetto di adrenalina/epinefrina e sostanze farmacologiche simili come anfetamina, metanfetamina e metilfenidato.

Bibliografia

1. El-Soheemy et al; Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction, Genes Nutr. 2007

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della sensibilità alla caffeina:

Amy Yang, et al. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug;211(3):245-57.

Childs, et al. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Nov;33(12):2791-800.

Cornelis MC, El-Soheemy A, Kabagambe EK, and Campos H. "Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction." *JAMA* 2006, 295:1135-1141

Domschke, et al. ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb; 37(3):759-69.

Josse R., et al. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2012;96:665–71.

Rogers P.J., et al. Association of the Anxiogenic and Alerting Effects of Caffeine with ADORA2A and ADORA1 Polymorphisms and Habitual Level of Caffeine Consumption. *Neuropsychopharmacology*. Aug 2010; 35(9): 1973–1983.

Sulem P., et al. Sequence variants at CYP1A1–CYP1A2 and AHR associate with coffee consumption. *Hum Mol Genet*. May 15, 2011; 20(10): 2071–2077.

Zhenzhen L., et al. Current evidence on the relationship between three polymorphisms in the CYP1A2 gene and the risk of cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Nov; 22(6):607-19.

Intolleranza genetica al fruttosio

Introduzione

Il fruttosio è un carboidrato (o zucchero) semplice presente nella frutta e verdura, e nel saccarosio (o zucchero da cucina, un disaccaride composto da fruttosio+glucosio).

Viene metabolizzato nel fegato, nel rene e nell'intestino tenue ad opera dell'enzima fruttosio-1-fosfato-aldolasi (aldolasi B).

Mutazioni a carico del gene che codifica per questo enzima causano l'intolleranza ereditaria al fruttosio, o fructosemia congenita; un disordine autosomico recessivo che si manifesta normalmente nei primi mesi di vita (1).

L'aldolasi B è l'enzima principale deputato al metabolismo epatico del fruttosio alimentare che catalizza la scissione di fruttosio-1-fosfato in diidrossiacetone fosfato e D-gliceraldeide.

La mancanza dell'aldolasi B determina pertanto un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. L'intolleranza è quindi dovuta sia all'effetto tossico dell'accumulo di fruttosio-1-fosfato nei tessuti, sia alla deplezione di fosfati, adenosina trifosfato (ATP) e guanositrifosfato (GTP) conseguente.

L'incidenza dell'intolleranza ereditaria al fruttosio in Europa si stima essere pari a circa 1 soggetto su 20.000-30.000 nati vivi; la malattia può essere eterogenea e può derivare da diverse mutazioni del gene che codifica per l'enzima aldolasi B (ALDOB), le più comuni sono tre: A150P, A175D, N335K; queste producono l'84% dei casi di intolleranza ereditaria al fruttosio nella popolazione Europea ed il 68% nella popolazione Nordamericana.

I pazienti risultano sani e asintomatici finché non assumono alimenti contenenti fruttosio e/o saccarosio. Per i neonati allattati al seno o con allattamento artificiale, essendo il latte materno e i latti di formula privi di fruttosio (raccomandazione European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition-ESPGHAN), l'esordio coincide generalmente con lo svezzamento per l'introduzione di frutta e/o verdura nella dieta.



I sintomi più comuni sono ipoglicemia e, in particolare, vomito.

La sintomatologia tipica è caratterizzata da dolore addominale acuto (addominalgia), nausea, vomito e ipoglicemia in seguito all'ingestione di fruttosio o di altri zuccheri, come ad esempio: saccarosio e sorbitolo. I bambini affetti dalla patologia presentano oltre a questi sintomi anche: ritardo nella crescita e rifiuto dell'alimentazione, ma, nel caso d'ingestione prolungata di cibi contenenti fruttosio, si osservano anche diarrea, sudorazione e tremori, fino a reazioni severe con letargia, convulsioni, coma e danno epatico con ittero ed epatomegalia, fino a produrre insufficienza epatica e/o renale, con disturbi della coagulazione, proteinuria, iperaminoaciduria e acidosi metabolica; nei casi più gravi, può condurre a morte.

Se il bambino viene diagnosticato in tempo ed inizia tempestivamente una dieta di eliminazione del fruttosio, i sintomi possono regredire del tutto. I pazienti non diagnosticati nel periodo del divezzamento e che hanno verosimilmente forme più lievi di malattia, sviluppano di solito un'avversione per i cibi dolci come meccanismo di autodifesa. Con l'età la tolleranza al fruttosio aumenta lievemente e quindi nell'adulto la patologia è in genere asintomatica e si manifesta al più con un leggero senso di nausea.

La diagnosi viene fatta sulla base dell'anamnesi sintomatologica (rifiuto di alimentarsi, vomito), del quadro clinico (parametri epatici, renali ed ematici alterati) e della storia alimentare.

Il sospetto diagnostico trova conferma nel miglioramento del quadro clinico in seguito all'esclusione dalla dieta delle fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo, e dalle indagini di laboratorio che includono indagini molecolari delle mutazioni specifiche per la malattia. L'intolleranza ereditaria al fruttosio, dovuta alla deficienza dell'aldolasi B, deve essere distinta da forme di malassorbimento di fruttosio più moderate e comuni, disfunzioni le cui basi molecolari non sono ancora state ancora ben chiarite.

Livello di suscettibilità 2

Il test rivela polimorfismi associati a una suscettibilità aumentata a sviluppare intolleranza al fruttosio.



Raccomandazioni

Il profilo genetico rilevato suggerisce una suscettibilità elevata a sviluppare intolleranza al fruttosio. Consigliamo pertanto di svolgere una verifica diagnostica e indagini cliniche e nutrizionali approfondite. Questo tipo di valutazione va accompagnata da indagini sullo stato di salute generale e da una verifica degli stili di vita e in particolare delle abitudini alimentari che devono essere impostate in modo da preservare l'omeostasi gastro-intestinale e metabolica dell'individuo.

Il trattamento dell'intolleranza ereditaria al fruttosio prevede l'eliminazione dalla dieta di tutte le fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo (identificato nelle etichette alimentari come: E420), rapidamente convertito in fruttosio a livello epatico dalla sorbitolo deidrogenasi. Questi zuccheri, tuttavia, non sono gli unici da evitare, poiché esistono molte sostanze che, una volta introdotte nell'organismo, vengono metabolizzate e trasformate in fruttosio e che devono per questo essere eliminate. Pertanto nel caso di sintomi di sensibilità o intolleranza, è consigliata una consulenza nutrizionale specialistica per verificare le sorgenti alimentari di questo zucchero nella dieta.

Prima di utilizzare un qualsiasi prodotto alimentare disponibile in commercio, è opportuno leggere attentamente le etichette e comunque evitare alimenti di cui non si può conoscere con precisione l'ingredientistica. Nei soggetti intolleranti, in considerazione del limitato apporto di frutta e verdura con la dieta, può essere opportuno su consiglio specialistico integrare l'assunzione di vitamine, e in particolare di acido ascorbico e folati.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ALDOB	rs1800546	C	GG

Bibliografia

1. Associazione Italiana Fruttosemia: <http://www.aifrut.it/>

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica del fruttosio:

Coffee E.M., et al. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *J Inher Metab Dis.* 2010 February ; 33(1): 33–42.

Esposito G., et al. Hereditary Fructose Intolerance: Functional Study of Two Novel ALDOB Natural Variants and Characterization of a Partial Gene Deletion. *Hum Mutat.* 2010 Dec;31(12):1294-303

Gruchota J., et al. Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population. *Mol Genet Metab.* 2006 Apr;87(4):376-8.

Malay A. D., et al. Structure of the Thermolabile Mutant Aldolase B, A149P: Molecular Basis of Hereditary Fructose Intolerance. *J. Mol. Biol.* (2005) 347, 135–144

Spraul, A. D., et al. Hereditary fructose intolerance: Frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France Identification of eight new mutations. *Molecular Genetics and Metabolism* 94 (2008) 443–447.

Intolleranza genetica all'alcol

Introduzione

I principali enzimi deputati al metabolismo alcolico sono l'alcol deidrogenasi (ADH), l'aldeide deidrogenasi (ALDH) e l'isoforma CYP2E1 del citocromo P450. L'ossidazione dell'etanolo da parte dell'enzima ADH produce acetaldeide; questa, viene successivamente convertita in acido acetico dalla ALDH e metabolizzata infine in anidride carbonica e acqua (1).

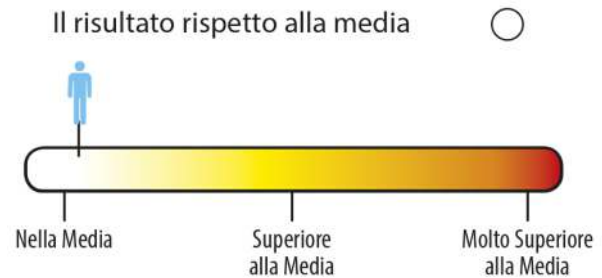
Il consumo di bevande alcoliche può causare in alcuni soggetti reazioni indesiderate avverse, come ad esempio arrossamento della pelle, mal di testa, nausea o congestione nasale. Queste reazioni denotano un fenotipo da intolleranza all'alcol che può accompagnare o essere indipendente dagli effetti neurologico-comportamentali legati al ruolo dell'alcol come sostanza psicoattiva.

L'intolleranza è causata da un difetto nei geni associati al metabolismo dell'acetaldeide ALDH2 e ADH1. In presenza di questo difetto l'alcol viene metabolizzato più lentamente di quanto viene assorbito e gli effetti tossici di questa aldeide reattiva si manifestano con i sintomi descritti sopra. In questo caso, il consumo di alcol deve essere controllato o evitato.



Livello di suscettibilità 1

Le verifiche genetiche indicano un profilo genetico associato a un metabolismo dell'alcol efficace.



Raccomandazioni

Quando si bevono alcolici con moderazione, non si ha alcun effetto collaterale come arrossamento del volto, mal di testa, nausea, prurito sgradevole e aumento della frequenza cardiaca.

Consigliamo comunque di bere con moderazione; l'eccessivo consumo di alcol può avere varie conseguenze negative, sia di carattere medico sia sociale. Sono ben tollerati 1 dl di vino o 2 dl di birra al giorno. Alcuni studi descrivono che queste dosi di assunzione moderata possono favorire un aumento dei livelli di colesterolo buono (HDL).

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ALDH1B1	rs2228093	T	CC

Bibliografia

Linneberg A., et al; Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians. Clin Exp Allergy. 2010 Jan;40(1):123-30.

Macgregor S., et al. Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: an integrated analysis. Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 3.





Qualita' della pelle

La GenoCosmetica basa la propria efficacia sulla ricerca delle varianti delle caratteristiche del DNA personale.

Proprio per questo motivo possiamo considerare la GenoCosmetica come l'ultima frontiera nel campo dei trattamenti estetici mirati.

Grazie allo studio del DNA e delle varianti genetiche siamo finalmente in grado di fornire un trattamento cosmetico mirato per ognuno, di gran lunga più efficace rispetto ai cosmetici generici, che inevitabilmente avranno effetti differenti su persone differenti.

Varie componenti contribuiscono a sviluppare un fattore anti-invecchiamento della pelle. Queste componenti vengono studiate tramite le varianti ricercate desunte dall'analisi del DNA.

Le componenti analizzate sono:

- **Collagene**
- **Elastina**
- **Metalloproteinasasi**
- **Photoaging**
- **Idratazione e acido ialuronico**
- **innfiammazione cutanea (acnem sebo, pelle grassa)**

L'invecchiamento della cute

La cute nell'adulto ha una superficie di circa 20.000 cm², di cui 1.300 nella testa, 4.900 nel collo e nel tronco. Ha un peso assoluto di circa 5 Kg nella persona di sesso maschile e di 4,2 Kg in quella di sesso femminile, presentando inoltre uno spessore medio di 1,5 mm, che per lo più varia in rapporto all'età, al sesso e alla sede.

La composizione approssimativa della pelle è: 70 per cento acqua, 25 per cento proteine, 2 per cento grassi, 0,5 per cento minerali, 2,5 per cento sostanze varie secondarie. Il ph della pelle è normalmente acido e oscilla tra 4,2 e 5,6.



L'invecchiamento cutaneo dipende da due fattori: il fattore esogeno e il fattore biologico. La pelle ha bisogno, per mantenersi giovane, di acqua e adeguati apporti nutritivi, ma ha bisogno anche di sottrarsi alle tante cause di danno che continuamente la insidiano: dai raggi del sole al freddo, dalla secchezza dell'ambiente allo smog.

Analogamente, dal punto di vista endogeno, esistono numerosi fattori di invecchiamento, primo fra tutti il patrimonio genetico. Le cause di senescenza cutanea sono ricondotte a due quadri, il cronoinvecchiamento ed il fotoinvecchiamento, che possono incidere come eventi sinergici o indipendenti su alcuni meccanismi fisiologici della cute.

Fotoinvecchiamento

E' il complesso delle alterazioni cutanee, causato dai fattori ambientali: stress, fumo, trattamenti cosmetici scorretti, esposizione solare. Chiaramente i principali agenti ambientali causa di tale processo, sono da considerarsi le radiazioni ultraviolette, in particolare le radiazioni UVA e UVB che, avendo lunghezza d'onda corta (290-320nm) e quindi maggior energia, interagiscono con diversi bersagli cutanei, provocando numerosi danni biologici.

Nell'invecchiamento da photoaging l'epidermide si presenta fortemente ispessita, i melanociti aumentano in densità ma presentano una ridotta capacità funzionale, le fibre collagene e quelle elastiche aumentano di numero ma si presentano anormali, i vasi del microcircolo locale si presentano anomali e dilatati. Il bersaglio tipico delle radiazioni ultraviolette è il DNA cellulare. Se la quantità di raggi assorbiti è superiore alla propria capacità di smaltimento, possono conseguire importanti lesioni, mediate da una notevolissima produzione di radicali liberi.

Questi ultimi possono liberare enzimi distruttivi, detti idrolasi.

Inoltre l'esposizione agli UV si ripercuote sull'elastina e sulle fibre collagene, da cui l'elastosi, processo di graduale ispessimento della cute dalla superficie verso la profondità, con evidenziazione di rughe sempre più accentuate e di alterazioni sempre più marcate della pigmentazione cutanea.



Caratteristiche principali del fotoinvecchiamento:

- aumento dello spessore cutaneo (strato corneo)
- perdita della elasticità, con aspetto ruvido e lasso
- comparsa di colorito giallastro

- comparsa di discromie e cheratosi
- comparsa di rughe, diffuse e prevalentemente sottili
- rischio di comparsa di epitelomi e melanomi

Cronoinvecchiamento

La cute comincia comunque a mostrare segni di deterioramento già intorno ai 30 anni. Nel tempo si vengono a ridurre la capacità di filtro e di barriera dell'epidermide, la capacità di cicatrizzazione, la sintesi di vitamina D, le difese e risposte immunitarie locali, la termoregolazione, la produzione di sebo, la secrezione ormonale, il ricambio cellulare.

L'epidermide diventa più sottile, vedendo diminuire le sue capacità di ricambio cellulare e vedendosi progressivamente impoverire di melanociti, con conseguente riduzione della resistenza all'azione indotta dagli UVA. La giunzione dermo-epidermica si appiattisce (anche del 50 per cento) e così si riduce la stessa superficie di contatto tra derma ed epidermide. Il derma si assottiglia in media del 20 per cento, al suo interno si viene a ridurre il numero e l'attività dei fibroblasti (le principali cellule costitutive e attive localmente), le fibre elastiche e quelle collagene si ispessiscono e progressivamente assumono un aspetto irregolare e denso. Il micro circolo locale si impoverisce, vedendo incrementata la sua fragilità.

Con l'avanzare degli anni la velocità e la qualità del ricambio della cute risulta ridotta: a 20 anni la pelle è sostituita ogni tre settimane, a 50 anni ogni nove. Si assiste anche a una progressiva riduzione della capacità sebosecernente che, se da un lato contrasta l'acne, dall'altro rende la pelle sempre più arida e secca, in particolare dopo i 45 anni. In questo caso la senescenza rappresenta il risultato di una programmazione genetica propria di ciascuna cellula che compone l'individuo, oltre che il risultato finale di errori e danni che si accumulano nel corso della vita:

- danno ossidativo legato all'azione dei radicali liberi
- degenerazione delle molecole di collagene
- errori durante la sintesi proteica
- accumulo di prodotti del catabolismo
- degenerazione delle fibre collagene, elastiche e reticolari
- alterazioni della funzionalità della matrice intercellulare



Caratteristiche principali del cronoinvecchiamento:

- diminuzione dell'idratazione e dell'elasticità
- diminuita funzionalità di ghiandole sebacee e sudoripare
- assottigliamento con atrofia e pallore
- comparsa di lesioni pigmentate
- fragilità vasale
- comparsa di rughe e pieghe cutanee
- coinvolgimento anche delle strutture di sostegno (atrofia del tessuto adiposo e osseo con loro riassorbimento, rilassamento del sistema muscolare facciale)
- cedimento gravitazionale dei tessuti che si atrofizzano, sclerotizzano e perdono di elasticità.

La matrice extracellulare

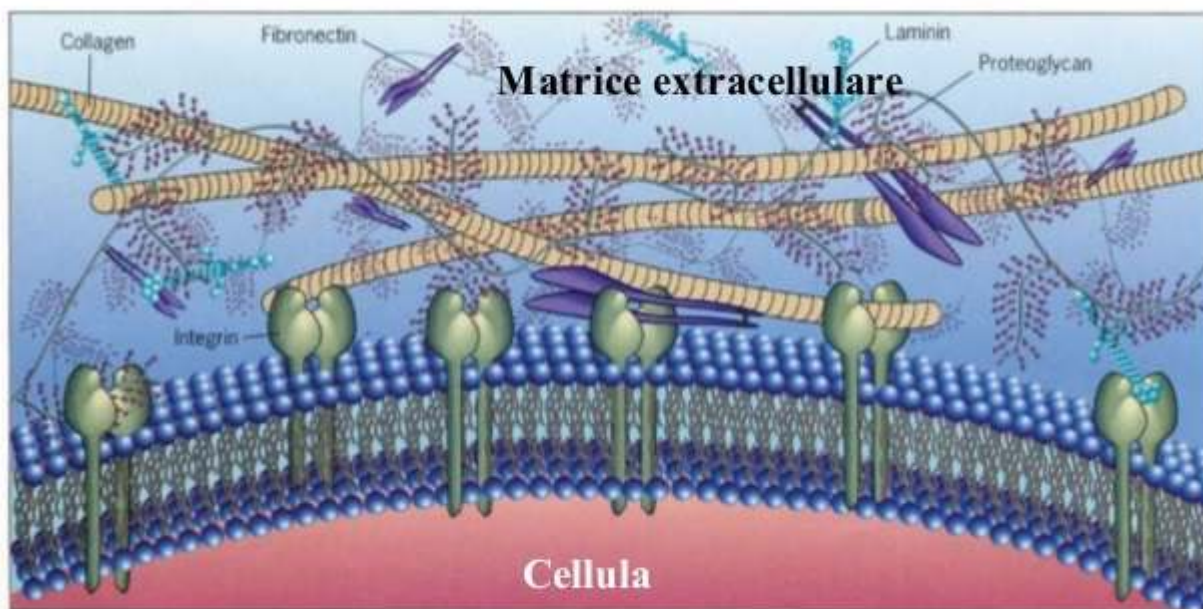
La matrice extracellulare assume una ben precisa struttura in cui sono disperse fibre (collagene, reticolari ed elastiche) e macromolecole di natura essenzialmente polisaccaridica (glicosamminoglicani) e proteica (proteoglicani e glicoproteine), che fanno da impalcatura di sostegno a vasi sanguigni, vasi linfatici e fibre nervose.

In generale, le fibre collagene costituiscono l'intelaiatura tridimensionale di supporto dell'intera matrice, quelle reticolari formano una trama più fine intorno ai piccoli vasi sanguigni, mentre quelle

elastiche conferiscono la proprietà meccanica della distensibilità.

I glicosamminoglicani, da soli o associati ad un cuore proteico (proteoglicani), riempiono gli spazi lasciati liberi dall'impalcatura fibrosa e, inglobando notevoli quantità di acqua, agiscono da efficaci "cuscinetti".

Secondo le più recenti acquisizioni della biologia cellulare e della biochimica, la matrice extracellulare, grazie alla sua particolare natura di gel fortemente idratato, consente un flusso incessante di molecole (nutrienti, mediatori chimici, farmaci e sostanze di rifiuto) tra il compartimento sanguigno e quello cellulare, facilitando la comunicazione fra le cellule.



Con l'avanzare degli anni, la matrice extracellulare tende a perdere progressivamente la sua integrità anatomo-funzionale. Le cause di questo fenomeno sono molteplici ma, tra di esse, sembra giocare un ruolo determinante il cosiddetto stress ossidativo, ovvero la rottura del fisiologico equilibrio tra la produzione e l'eliminazione, ad opera dei sistemi di difesa antiossidanti, delle specie chimiche reattive, in primis le specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS).

Così gli scambi metabolici si rallentano, la comunicazione tra le cellule viene compromessa e i residui tossici delle attività cellulari si accumulano innescando un pericoloso circolo vizioso che accelera i segni dell'invecchiamento.

La pelle, che è l'organo più sensibile alle alterazioni della matrice extracellulare, diventa atrofica e sottile a causa della disidratazione.

Le articolazioni, a causa della riduzione delle capacità lubrificanti della sostanza intercellulare,

perdono progressivamente la loro funzionalità con frequente insorgenza di rigidità ed anchilosi. Il processo di riparazione tissutale, data anche la difficoltà di comunicazione tra le cellule e i ridotti scambi metabolici, viene notevolmente rallentato con accumulo di sostanze lesive o non più utili.

Biosintesi del collagene

All'interno del reticolo di collagene, di cui si conoscono ad oggi almeno 24 tipi diversi, è presente quindi un substrato, la matrice interstiziale, contenente acqua, che riceve il nutrimento per le cellule dalla circolazione sanguigna, mediante diffusione attraverso la parete dei vasi.

Se il reticolo di collagene è sano e ha una distribuzione ottimale, dispone anche di una scorta migliore di sostanze nutrienti per il metabolismo cellulare. Attraverso l'acqua contenuta all'interno di questa matrice, la pelle mantiene la sua turgidità, presentandosi giovane e tonica. In particolare la diminuzione di acido ialuronico nel derma è una delle più importanti cause di questo invecchiamento cutaneo. Infatti l'acido ialuronico è responsabile dell'idratazione (trattiene l'acqua), della capacità riproduttiva dei fibroblasti (i mattoni costitutivi della cute) e della neosintesi di collagene.

Avere informazioni riguardanti la maggiore o minore efficienza nella qualità di formazione delle fibre collagene, che costituiscono l'impalcatura di sostegno dei nostri tessuti, piuttosto che sull'elastina, altra sostanza fondamentale della matrice interstiziale, può coadiuvare le scelte dei trattamenti nonché dei prodotti, cosmeceutici e nutraceutici, da utilizzarsi.

Applicazioni del Test

A partire da un'accurata analisi dell'informazione presente nella letteratura medico scientifica e grazie alla collaborazione con A.M.I.A., Associazione Medici Italiani Anti-Aging, **MyGenomics** propone un pannello di varianti ricercate, che nell'insieme fornisce un'indicazione di carattere generale sullo stato di suscettibilità dell'organismo nei confronti dei fattori che possono interferire su alcuni dei processi preposti all'invecchiamento della pelle. I geni analizzati nel pannello sono correlati in letteratura medico scientifica a diversi disturbi e non solo a quelli oggetto del presente referto. Tuttavia in questo pannello vengono analizzati, in via esclusiva, le correlazioni meglio associate ai geni selezionati e per i quali ci sono più dati di letteratura medico scientifica, che ne convalidino le correlazioni finalizzate alla salute estetica.

La presenza pertanto di uno o più polimorfismi (= variazioni) geniche sfavorevoli è un'informazione importantissima che coadiuverà la scelta del protocollo antirughe da parte del professionista dell'estetica di Sua fiducia.



Qualità collagene

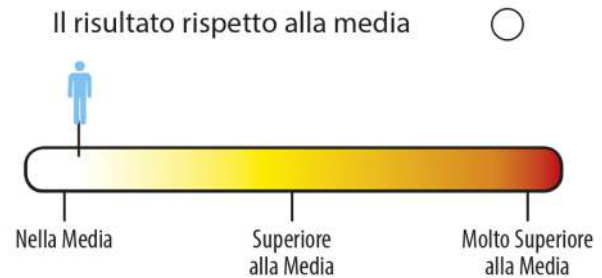
Introduzione

Il collagene di tipo I è il maggiore componente organico (90%) della matrice ossea. Una variante nel sito regolatore del gene COL1A1 risulta associarsi non solo con la massa ossea, ma anche con le fratture osteoporotiche, nonché con la formazione di fibre collagene qualitativamente meno valide, che possono conseguentemente esporre la cute ad un accelerato crono-aging, rispetto alla media della popolazione. Non è pertanto da escludere che i soggetti più a rischio sia con variazione omozigote che eterozigote sfavorevole presentino un'alterata produzione di collagene. Analogamente questa eventuale alterata produzione si riverbererebbe sui tessuti di sostegno e sulla qualità della matrice extracellulare, con maggior sensibilità verso i processi di glicazione (con fenomeni di cross-linking che portano ad un indurimento e ispessimento con conseguente ipoelasticità e disturbi nel trasporto dei nutrienti dall'ambiente intravascolare a quello intracellulare), più repentino fisiologico invecchiamento cutaneo (crono-aging), maggior sensibilità verso il photo-aging e, infine, minor durata temporale della risposta ai trattamenti medico-estetici di foto-ringiovanimento. L'ipotesi che il genotipo sfavorevole si associ ad un'alterata produzione del collagene risulta peraltro in accordo con dati istomorfometrici.



Risultato ottimale

Qualità delle fibre collagene OTTIMALE



Collagene: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

E' stato rilevato il **genotipo ottimale**.

Questo genotipo è presente nel 64% circa della popolazione. Sotto il profilo medico-estetico, questo polimorfismo comporta la formazione di fibre collagene qualitativamente ottimali, fatto che NON comporta una accelerazione sfavorevole del crono-aging cutaneo. La risposta ai trattamenti medico-estetici di foto-ringiovanimento (es. luce pulsata, radiofrequenza, laser frazionato, ecc.) in questo caso darebbe non solo risultati positivi, ma anche duraturi nel tempo, in quanto il processo di neo-collagenesi porterebbe alla formazione di collagene qualitativamente valido. Buona anche la resistenza nei confronti dei processi di glicazione.

In generale, sotto il profilo cosmetologico trovano ottimale indicazione i cosmeceutici che per in grado di favorire la neo-collagenesi e l'idratazione cutanea.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	T	TG

Bibliografia

Alazami AM et al. **Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue.** Hum Genet. 2016 May;135(5):525-40.

Balasubramanian M et al. **Osteogenesis imperfecta: Ultrastructural and histological findings on examination of skin revealing novel insights into genotype-phenotype correlation.** Ultrastruct Pathol. 2016;40(2):71-6.

Avantaggiato A et al. **Non-ablative radio-frequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report.** J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Apr-Jun;30(2 Suppl 1):223-30.

Mackenroth L et al. **An overlapping phenotype of Osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome due to a heterozygous mutation in COL1A1 and biallelic missense variants in TNXB identified by whole exome sequencing.** Am J Med Genet A. 2016 Apr;170A(4):1080-5.

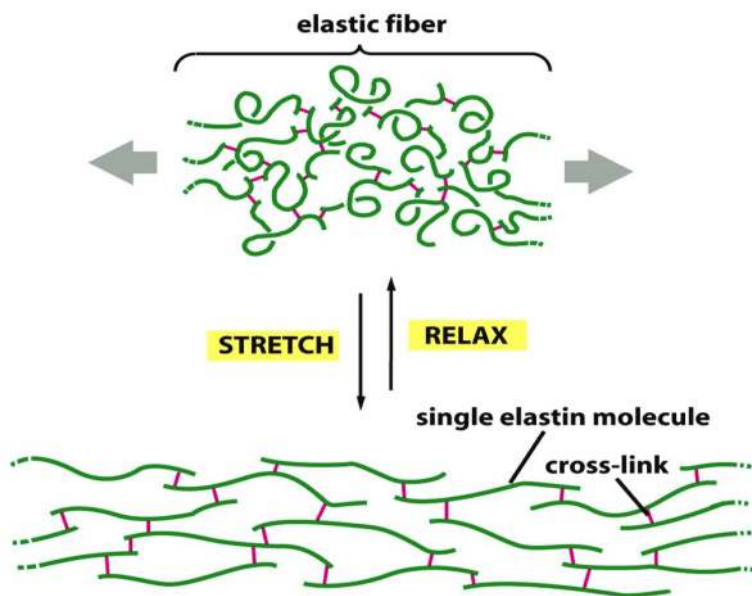
Park G et al. **Acceleration of Collagen Breakdown by Extracellular Basic pH in Human Dermal Fibroblasts.** Skin Pharmacol Physiol. 2016;29(4):204-9.

Li T et al. **The comparison of microRNA profile of the dermis between the young and elderly.** J Dermatol Sci. 2016 May;82(2):75-83.

Elastina

Introduzione

I polimorfismi a carico del gene ELN vedono un ruolo predominante negativo legato alla presenza dell'allele "A" (AA + AG), con una frequenza nella popolazione rispettivamente pari al 10 e 51%, risultando protetta una percentuale della popolazione pari al 39% (GG). Il polimorfismo riscontrato a livello del gene ELN è, nella letteratura medico-scientifica internazionale, correlato ad una diminuzione della distensibilità delle fibre elastiche, fatto che espleta la sua azione negativa sia a livello circolatorio che dermatologico. Infatti comporta da un lato una diminuzione dell'elasticità delle arterie in cui è predominante la componente relata alle fibre elastiche (es. arterie carotidee) rispetto a quelle muscolari (es. arterie radiali), e dall'altro una potenziale alterazione della qualità intrinseca, in analogia a quanto accade per la biosintesi delle fibre collagene (COL1A1), delle fibre elastiche, così importanti negli aspetti morfofunzionali e strutturali della matrice extracellulare, fondamentale impalcatura di sostegno per i tessuti dell'organismo. Questa condizione può portare ad una accelerazione dell'ipoelasticità e dell'ipotonicità tessutale, rispetto alla media della popolazione, così come ad una maggior facilità di comparsa delle modificazioni dell'invecchiamento legate alla forza di gravità (i tessuti tendono a scendere verso il basso) ed ai fenomeni di sclerosi. Il genotipo sfavorevole risulta quindi legato alla presenza dell'allele A: se eterozigote l'aspetto sfavorevole risulterà limitato, se omozigote l'aspetto sfavorevole risulterà più marcato.



Risultato intermedio

E' stato rilevato il genotipo **moderatamente sfavorevole**



Elastina: raccomandazioni per risultato intermedio

E' stato rilevato il **genotipo moderatamente sfavorevole**.

La formazione delle fibre elastiche NON è del tutto fisiologica e comporta:

- un contenuto aumento della suscettibilità genetica verso un'accelerazione della perdita di tono e dell'elasticità cutanea e tessutale;
- una maggior facilità di comparsa delle modificazioni dell'invecchiamento legate alla forza di gravità: i tessuti che tendono a scendere verso il basso;
- un'accentuazione dei fenomeni di sclerosi.

Sotto il profilo cosmetologico NON trovano particolare indicazione i cosmeceutici a base di D.M.A.E., la cui principale azione si esplica attraverso una via acetilcolinica a livello della giunzione mioneurale, meno indicata come target d'azione nei pazienti con questo genotipo. Più indicati i cosmeceutici e gli attivi in grado di agire sull'elastina e sulla tonicità tessutale. Indicati trattamenti medico-estetici / estetistici in grado di esercitare un fattivo supporto alle fibre elastiche

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ELN	rs2071307	A	AG

Bibliografia

- He D et al. Polymorphisms in the human tropoelastin gene modify in vitro self-assembly and mechanical properties of elastin-like polypeptides. PLoS One. 2012;7(9):e46130.
- Avantaggiato A et al. Non-ablative radio-frequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report. J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Apr-Jun;30(2 Suppl 1):223-30.
- Tassabehji M et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. Hum Mol Genet. 1998 Jun;7(6):1021-8.
- Szabo Z et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. J Med Genet. 2006 Mar;43(3):255-8. Epub 2005 Aug 5.
- Christiano AM et al. Molecular pathology of the elastic fibers. J Invest Dermatol. 1994 Nov;103(5 Suppl):53S-57S.

Velocità di foto-invecchiamento

Photoaging: introduzione

I radicali liberi non si possono vedere né sentire, sono subdoli e silenziosi, eppure rappresentano un'importante minaccia per il nostro organismo, perché ne possono minare l'integrità, esercitando una vera e propria aggressione cellulare, chiamata stress ossidativo.

In condizioni ottimali l'organismo di una persona sana si difende dallo stress ossidativo attraverso un proprio sistema antiossidante, mediante meccanismi enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutazione) e non enzimatici (vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi, bioflavonoidi, altre sostanze ad azione antiossidante).



Questi meccanismi però sono in grado di neutralizzare solamente quella piccola quantità di radicali liberi che si formano fisiologicamente nella cellula, mentre sono insufficienti a fronteggiare uno stress ossidativo vero e proprio. In particolare lo stress ossidativo può essere definito come un tipo particolare di stress chimico, indotto – a livello locale e/o sistemico – dalla presenza, in un organismo vivente, di un eccesso di specie chimiche ossidanti (SCO), generalmente – ma non esclusivamente – centrate sull'ossigeno (reactive oxygen species, ROS), secondario ad un'aumentata produzione delle stesse e/o a una ridotta efficienza dei fisiologici sistemi di difesa antiossidanti, preposti al loro controllo.

Un aumento dei radicali liberi oltre il valore considerato normale produce pertanto dei danni a livello cellulare, danni che non sono immediati ma che si manifestano inevitabilmente nel tempo, con una compromissione della funzionalità delle cellule e con accentuazione del processo di invecchiamento della stessa cute (photo-aging).

La catalasi è un enzima, appartenente alla classe delle ossido-reduttasi, coinvolto nella detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno. La carenza o l'assenza completa di catalasi (legata a difetti genetici in eterozigosi o in omozigosi) può indurre svariate patologie, come avviene anche con le deficienze di altri enzimi coinvolti nella detossificazione da ROS (come per la superossido dismutasi). Il quadro patologico associato alla deficienza di catalasi è definito acatalasia o acatalasemia.

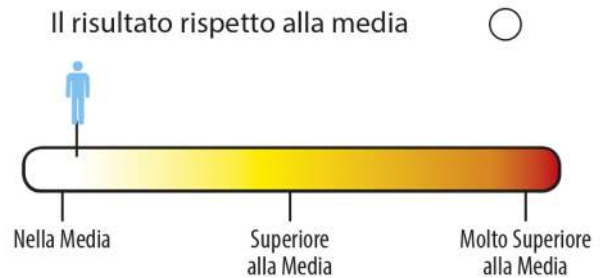
Ultimamente la catalasi ha iniziato ad essere usata anche nell'industria cosmetica in trattamenti per il viso, che la combinano al perossido di idrogeno per aumentare l'ossigenazione delle cellule negli strati superiori dell'epidermide.

La ridotta funzionalità della catalasi, un enzima che contrasta l'azione del perossido di ossigeno, meglio conosciuto come acqua ossigenata, blocca la produzione di melanina con conseguente più facile caduta dei capelli, che perdono la pigmentazione e diventano più rapidamente bianchi, rispetto alla media della popolazione. Ne risente anche la capacità di difesa attiva antiossidante della cute, che risulterebbe così più esposta all'azione nociva dei radicali liberi e quindi al photo-aging, con aumento anche del rischio di dismelanosi (alterazioni della pigmentazione cutanea).



Risultato ottimale

Indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.



Photoaging: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

Risultato genico riscontrato: genotipo con significato **favorevole**.

ASSENZA DI AUMENTO della suscettibilità genetica verso il photo-aging; sussiste infatti una ottimale qualità dei sistemi di difesa anti-ossidante propri del suo organismo.

La variante ricercata **NON** è associata ad una funzione enzimatica antiossidante indebolita.

Nel Suo corpo i radicali liberi vengono degradati in modo ottimale, con buon contenimento del rischio di photoaging. La diminuita capacità antiossidante endogena, cioè propria dell'organismo, rende meno efficace la risposta della cute contro i radicali liberi. Nel Suo caso invece è perfettamente funzionale questa attività enzimatica endogena e quindi resta ottimale la Sua capacità di difesa attiva endogena contro i radicali liberi e contro il photoaging; il tutto anche alla luce della variante favorevole emersa anche a livello del precedente gene.

Di per sé, **NON** sussiste una specifica indicazione per l'impiego di cosmeceutici agenti contro il photo-aging (esempio a base di antiossidanti per via topica quali Acido Alpha-lipoico, Resveratrolo, etc.).

Utile privilegiare cosmeceutici a buon potere idratante, soprattutto come creme da notte, associate a siero ristrutturante e compattante. Comunque, meglio privilegiare cosmeceutici reattivi nei confronti di varianti sfavorevoli eventualmente riscontratesi a livello degli altri geni analizzati.

Consigli di GenoCosmetica

E' consigliabile farsi indicare i prodotti dal proprio professionista.

Generalmente sono indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CAT	rs769217	A	CC
MC1R	rs1805007	T	CC
MMP1	rs495366	G	GG
SOD2	rs4880	T	TC
STXBP5L	rs322458	C	GG

Bibliografia

Peres PS et al. **Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin.** J Photochem Photobiol B. 2011 May 3;103(2):93-7.

Lu L et al. **Association of the 389 C/T polymorphism of the catalase gene with susceptibility to vitiligo: a meta-analysis.** Clin Exp Dermatol. 2014 Jun;39(4):454-60.

Song GG et al. **The CTLA-4 +49 A/G, CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis.** Mol Biol Rep. 2013 Apr;40(4):2985-93.

He C et al. **Polymorphisms in genes involved in oxidative stress and their interactions with lifestyle factors on skin cancer risk.** J Dermatol Sci. 2010 Oct;60(1):54-6.

Gavalas NG et al. **Analysis of allelic variants in the catalase gene in patients with the skin depigmenting disorder vitiligo.** Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jul 14;345(4):1586-91. Epub 2006 May 19.

Sander CS et al. **Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo.** J Invest Dermatol. 2002 Apr;118(4):618-25.

Koepke JI et al. **Progeric effects of catalase inactivation in human cells.** Toxicol Appl Pharmacol. 2008 Oct 1;232(1):99-108.

Melanocortina e pigmentazione

Introduzione

Il gene **MC1R** fornisce istruzioni per sintetizzare una proteina chiamata “recettore della melanocortina 1”. Questo recettore gioca un ruolo importante nella pigmentazione normale. Il recettore si trova principalmente sulla superficie dei melanociti, che sono cellule specializzate nel produrre un pigmento chiamato melanina.

La melanina è la sostanza che dà a pelle, capelli, occhi il loro colore. La melanina si trova anche nel tessuto sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio (retina), dove svolge un ruolo nella visione normale. I melanociti hanno due forme di melanina: eumelanina e feomelanina. Le quantità relative di questi due pigmenti aiutano a determinare il colore dei capelli e della pelle di una persona. Le persone che producono per lo più eumelanina tendono ad avere i capelli castani o neri e la pelle scura che abbronzano facilmente.

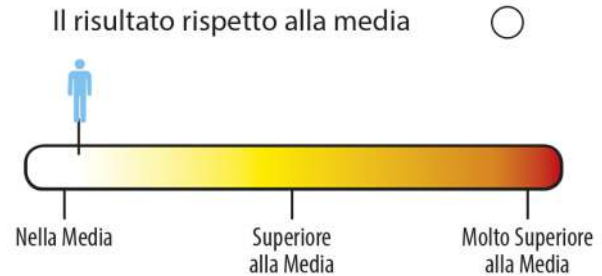


La eumelanina inoltre protegge la pelle dai danni causati dai raggi ultravioletti (UV) del sole. Le persone che producono per lo più feomelanina tendono ad avere i capelli rossi o biondi, lentiggini e la pelle di colore chiaro che abbronzano poco. Poiché la feomelanina non protegge a sufficienza la pelle dalle radiazioni UV, le persone con più feomelanina hanno un aumentato rischio di danni alla pelle causati dall'esposizione al sole. Quando si attiva il recettore, si innesca una serie di reazioni chimiche all'interno dei melanociti che stimolano queste cellule al fine di sintetizzare la eumelanina. Se il recettore non è attivato o è bloccato, i melanociti sintetizzano al contrario feomelanina invece di eumelanina.

Variazioni comuni (polimorfismi) del gene **MC1R** sono associate a normali differenze in pelle e colore dei capelli. Alcune variazioni genetiche sono più comuni nelle persone con i capelli rossi, pelle chiara, lentiggini, e una maggiore sensibilità all'esposizione al sole. Questi polimorfismi MC1R riducono la capacità del recettore di melanocortina 1 di stimolare la produzione della eumelanina, la sostanza protettiva.

Risultato ottimale

Indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.



Melanocortina: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

ASSENZA di mutazioni del gene della melanocortina, con fisiologica produzione dei pigmenti protettivi a livello cutaneo e assenza di aumentata suscettibilità anche verso le neoplasie della cute.

Nel suo caso si è riscontrato il genotipo omozigote favorevole, che attiva il recettore. Quando si attiva quest'ultimo si innescano una serie di reazioni chimiche all'interno dei melanociti, che stimolano queste cellule a sintetizzare la eumelanina, cioè il pigmento protettivo.

Si tratta pertanto di un genotipo che, oltre a proteggere e a favorire la rigenerazione della cute, contrasta attivamente anche il photo-aging.

Non sussiste una particolare controindicazione verso le lampade UV e verso l'esposizione alla luce solare, ma occorre sempre utilizzare un'adeguata protezione topica.

Consigli di GenoCosmetica

E' consigliabile farsi indicare i prodotti dal proprio professionista.

Generalmente è indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MC1R	rs1805007	T	CC

Bibliografia

Liu F et al. **The MC1R Gene and Youthful Looks.** Curr Biol. 2016 May 9;26(9):1213-20.

Tschachier E. **The Influence of MC1R Variants on Facial Aging Rate.** J Investig Dermatol Symp Proc. 2015 Jul;17(1):17.

Koppula SV et al. **Identification of common polymorphisms in the coding sequence of the human MSH receptor (MC1R) with possible biological effects.** Hum Mutat. 1997;9(1):30-6.

Sturm RA. **Molecular genetics of human pigmentation diversity.** Hum Mol Genet. 2009 Apr 15;18(R1):R9-17.

Sturm RA et al. **Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation.** Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;994:348-58.

Sturm RA et al. **The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes.** Pigment Cell Res. 2003 Jun;16(3):266-72.



Risposta all'allenamento

L'esercizio fisico è un insieme complesso di fenomeni che comportano l'integrazione di numerosi sistemi anatomici e fisiologici. L'adattamento necessario per produrre un movimento coordinato, riducendo al minimo le possibili perturbazioni dell'equilibrio omeostatico, avviene con cambiamenti a livello dei tessuti e delle cellule e dipende dall'espressione genica. Infatti a seconda di come si esprimono i geni il muscolo scheletrico può risultare più o meno affaticabile e il sistema cardiocircolatorio più o meno efficiente.

Negli ultimi anni la ricerca si è avviata verso l'analisi dei legami esistenti tra fisiologia, biochimica e genetica nel campo dell'esercizio fisico indagando sull'ereditarietà di vari tratti della performance, sulle basi genetiche e molecolari dell'adattamento all'esercizio e dei differenti indicatori della performance sportiva. Il numero di geni potenzialmente correlati con la performance sportiva sta aumentando ogni anno, attualmente comprende 140 geni autosomici, e 4 geni localizzati sul cromosoma X. Inoltre sono stati identificati 16 geni mitocondriali le cui varianti sembrano influenzare in modo rilevante la performance sportiva.

In questa review si vuole passare brevemente in rassegna alcuni metodi di ricerca in campo molecolare e i risultati conseguiti. Nelle ultime decadi sono stati riportati nella letteratura molti dati descrittivi sul tipo e sull'ampiezza dei cambiamenti che si verificano con l'esercizio fisico sia a livello cellulare sia a livello molecolare. Test diversi sono stati impiegati per valutare le capacità di adattamento e le possibilità di performance.

Capacità visive

Introduzione

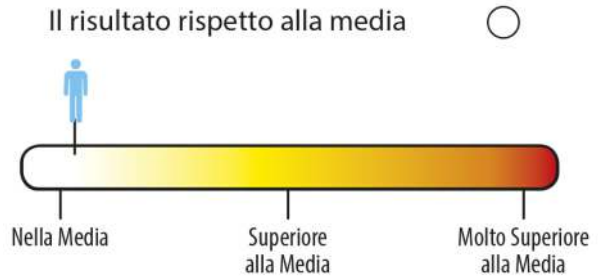
Nello sport e quando si esegue attività fisica, ciò che l'ambiente esterno ci “comunica” è di vitale importanza per gestire le nostre azioni. Prendiamo come esempio le capacità coordinative legate alle prese manuali negli sport motociclistici o di combattimento, oppure l'elaborazione delle distanze e la gestione degli attrezzi negli sport di squadra; esse condizionano molto le prestazioni e spesso ne determinano con un unico gesto la sconfitta o la vittoria.

L'occhio è uno dei principali ricevitori di informazioni che poi vengono elaborate a livello neuro-muscolare. Su questo tema ci sono studi genetici che analizzano disturbi ottici come la miopia, correlata al gene 15q14.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di disturbi ottici, in particolare quelli correlati a miopie.



Raccomandazioni

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione a miopia, e questa è una condizione favorevole.

Nonostante ciò, consigliamo:

- di rivolgersi ad un professionista del settore per valutare la salute dell'apparato ottico,
- a chi pratica sport all'aria aperta o acquatici, di tutelare la vista con adeguati occhiali e protezioni specifiche come occhiali da sole, occhialini, visiere, maschere, ecc...
- di seguire un regime alimentare sano. Una carenza di vitamine o di minerali può danneggiare la funzione retinica.

Le Vitamine C ed E, lo zinco, la luteina, gli omega 3, gli acidi grassi EPA e DHA contenuti in legumi, cereali, semi, frutta e verdure a foglia verde, come lattuga e spinaci possono prevenire e ritardare l'insorgenza della cataratta e la degenerazione maculare.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'ottica legata allo sport, la prevenzione e la gestione di eventuali disturbi degli atleti dipende anche dalla familiarità.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
15q14	rs634990	C	AG

Approfondimenti generali su ipermetropia e miopia

In ottica, la rifrazione avviene quando una onda luminosa passa da un mezzo con un indice di rifrazione a un mezzo con un diverso indice di rifrazione. Sul bordo dei due mezzi, la velocità di fase dell'onda è modificata, cambia direzione e la sua lunghezza d'onda è aumentata o diminuita mentre la sua frequenza rimane costante. Per esempio, i raggi di luce si rifrangono quando entrano o escono dal vetro; la comprensione di questo concetto ha consentito l'invenzione delle lenti e del telescopio a rifrazione.

L'ipermetropia è un'ametropia o condizione rifrattiva nella quale i raggi provenienti dall'infinito si mettono a fuoco oltre la retina. L'ipermetrope può vedere gli oggetti all'infinito solo utilizzando il meccanismo dell'accomodazione e, per questa ragione, il suo muscolo ciliare non è mai completamente rilassato .

I sintomi principali sono definiti astenopici (mal di testa, bruciore, lacrimazione, ecc.) e si manifestano specialmente nella visione da vicino, in conseguenza all'eccessivo uso dell'accomodazione (ipermetropia + visione da vicino); questa situazione si può presentare, ad esempio, in seguito a lettura per molte ore al giorno. Solo in una fase più avanzata vi è un calo dell'acutezza visiva che si manifesta prima nella visione per vicino e poi anche nella visione a distanza, quando l'accomodazione non è più in grado di compensare l'ipermetropia.

La miopia è dovuta generalmente ad una lunghezza eccessiva del bulbo oculare. Un'altra causa può essere un'alterata curvatura delle superfici rifrattive dell'occhio. Nelle fasi iniziali e intermedie della cataratta oppure a seguito di alterazioni metaboliche si può manifestare miopia a seguito di alterazione dell'indice di rifrazione dei mezzi oculari, in particolare del cristallino.

Per la correzione si può ricorrere a lenti negative, grazie alle quali le immagini arrivano a fuoco sulla retina. Infatti, immaginiamo che la retina sia lo schermo sul quale arriva l'immagine proveniente da un proiettore. Nel miope l'immagine è come se risultasse sfocata sullo schermo, per cui è necessario spostare il fuoco all'indietro con un'opportuna regolazione, così che si riesca a vedere nitidamente.

Approfondimenti generali: familiarità

Per familiarità in medicina si intende la trasmissione di determinate caratteristiche o proprietà tra individui di una stessa famiglia. Si tratta di un concetto più ampio di ereditarietà genetica, dovendosi considerare fattori anche di natura psicologica, comportamentale e socio-culturale. All'interno della famiglia si condividono ad esempio delle abitudini le quali possono avere un influsso sulla salute dei componenti, anche se giunti all'interno del nucleo familiare per adozione, quindi senza legame genetico significativo.

Se i difetti di vista non vengono corretti o vengono corretti male, lavorando al computer ci si affatica molto velocemente, si incorre in disturbi visivi, tensioni muscolari e mal di testa.



Bibliografia

Verhoeven VJ., et al. Large scale international replication and meta-analysis study confirms association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium. Hum Genet. 2012 Sep;131(9):1467-80.

Hysi PG., et al. Common polymorphisms in the SERPIN2 gene are associated with refractive error in the 1958 British Birth Cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jan 25;53(1):440-7.

Guggenheim JA., et al. A genome-wide association study for corneal curvature identifies the platelet-derived growth factor receptor α gene as a quantitative trait locus for eye size in white Europeans. Mol Vis. 2013;19:243-53.

Schache M., et al. Genetic association of refractive error and axial length with 15q14 but not 15q25 in the Blue Mountains Eye Study cohort. Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):292-7.

Meng W., et al. A genome-wide association study provides evidence for association of chromosome 8p23 (MYP10) and 10q21.1 (MYP15) with high myopia in the French Population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Dec 5;53(13):7983-8.



Risposta all'esercizio fisico

Introduzione

Un elemento importante relazionato alla risposta dell'esercizio fisico esaminato in rapporto alla performance fisica è quello della creatinchinasi (CK). La creatinchinasi muscolare è un enzima importante essendo implicato nel trasporto del substrato per la produzione di ATP nelle cellule muscolari. Ad esempio i genotipi della CK possono influenzare il VO₂max come risposta ad un allenamento di breve termine. L'enzima sodio potassio adenosina trifosfato (Na⁺ K⁺ ATPase) è implicato nel trasporto attivo degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana cellulare e quindi nella propagazione del potenziale d'azione nel muscolo durante la contrazione muscolare.

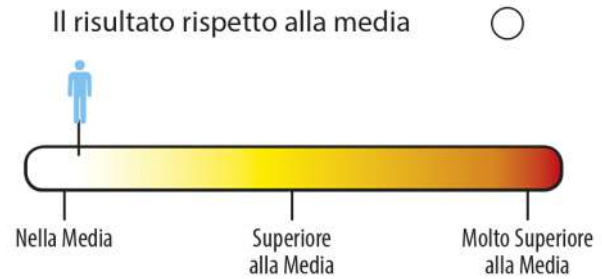
Ci sono studi su frequenze alleliche e genotipiche che hanno evidenziato una resistenza e potenza in alcuni atleti, significativamente diverse da quelli del gruppo di controllo.

Lo scopo di questi studi è quello di fornire un ampio scenario di specifiche varianti genomiche che trasporta un atleta, di attuare le misure che dovrebbero essere adottate per massimizzare il potenziale dell'atleta.



Livello di suscettibilità 1

Le analisi indicano che non sono presenti delle varianti genetiche le quali predispongano a sviluppare performance nelle attività collegate ad impegni di alta intensità ed esplosività muscolare.



Raccomandazioni

Sulla base delle informazioni che sono state riscontrate nel risultato del test, si consiglia di tener conto che la risposta all'esercizio fisico potrebbe essere non ottimale per proposte di lavoro dove sono previste alte intensità di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare. Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AGT	rs699	G	TC
HFE	rs1799945	G	CC
IGF1	rs7136446	C	TC
PPARGC1A	rs8192678	C	GG

Approfondimenti: massimo di consumo dell'ossigeno

Il fattore che condiziona l'intensità dell'esercizio fisico è la potenza aerobica, cioè la quantità di ossigeno utilizzabile dal muscolo nell'unità di tempo. Questa a sua volta, dipende dall'efficienza degli apparati respiratorio, cardiocircolatorio e del sangue che hanno il compito di far giungere l'ossigeno alle cellule muscolari, e dalla capacità delle cellule di "consumare" l'ossigeno. Dato lo stretto rapporto tra potenza aerobica ed apporto di ossigeno, si può valutare la prima misurando il consumo di ossigeno (VO_2) nell'unità di tempo, in diverse condizioni di lavoro muscolare.

Naturalmente esiste un livello-limite individuale di potenza aerobica, determinato da fattori genetici, che può essere solo parzialmente migliorato con l'allenamento; questo limite corrisponde al massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}), parametro fisiologico fondamentale per chi pratica discipline sportive. Il VO_{2max} non rappresenta il limite individuale assoluto di potenza energetica erogabile. Infatti, è possibile sostenere, pur se per periodi molto brevi, intensità di lavoro più elevate, ricorrendo ai sistemi anaerobici (in assenza di ossigeno) capaci di sviluppare potenza superiore.



Bibliografia

Ruiz JR., et al. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *J Sci Med Sport*. 2010 Sep;13(5):549-53.

Ruiz JR., et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol*. Apr 1, 2009; 587(Pt 7): 1527–1534.

Ben-Zaken S., et al. Can IGF-I polymorphism affect power and endurance athletic performance?. *Growth Horm IGF Res*. 2013 Oct;23(5):175-8.

Eynon N., et al. Is there an interaction between PPARG T294C and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms and human endurance performance? *Exp Physiol*. 2009 Nov;94(11):1147-52.

Gallego F., et al. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Dec;34(6):1108-11.

Kambouris M., et al. Genomics DNA Profiling in Elite Professional Soccer Players: A Pilot . *Transl Med UniSa*. 2014 Apr-Jun; 9: 18–22.

Ahmetov Il., et al. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology* Aug 2012; Volume1:Issue1:e1.

Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1997a; 29: 1444-1447.

Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Musclespecific creatine kinase gene polymorphism and VO2max in the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1997b; 29:1311-1317

Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico

Introduzione

Esistono studi che mettono in correlazione l'efficienza del metabolismo aerobico ed anaerobico rapportato a genotipi ed attività fisica, in particolare si evidenzia l'effetto sostanziale dell'allenamento fisico sull'incremento della massa del ventricolo sinistro.

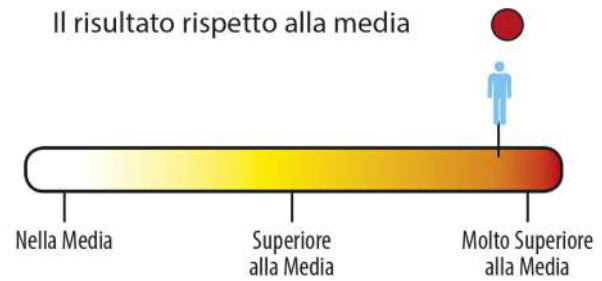
Questo risposta fisiologica è implicata nella regolazione della pressione arteriosa, nella crescita dei tessuti e nell'ipertrofia cardiaca. Per questo motivo è stata messa in relazione con la performance aerobica. Particolari varianti genetiche sono state associate alla performance fisica, avvantaggiando endurance cardiorespiratorio. Infatti gli atleti di endurance presenterebbero alcuni parametri riguardanti l'elasticità aortica significativamente superiori a quelli dei sedentari.

Sembrerebbe anche che ci siano correlazioni tra profilo genetico e funzionalità dei muscoli scheletrici, in particolare sulle attività di potenza e di velocità aumentando la forza muscolare in conseguenza agli effetti ipertrofici dell'incremento dell'angiotensina.



Livello di suscettibilità 3

Le analisi indicano una predisposizione allo sviluppo delle varianti genetiche che comportano una maggiore attitudine a sport di resistenza come running, triathlon, ciclismo, nuoto.



Raccomandazioni

Caratteristiche muscolari idonee alla resistenza e quindi meno forti ed esplosive, permettono un approccio più efficiente in discipline come Triathlon, Ciclismo, Nuoto, Trail, Running, Cardio fitness, Aerobica, Mountain Bike, Walking ecc...

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

Da non dimenticare che un ottimale rifornimento di glicogeno muscolare è indispensabile per massimizzare la prestazione.

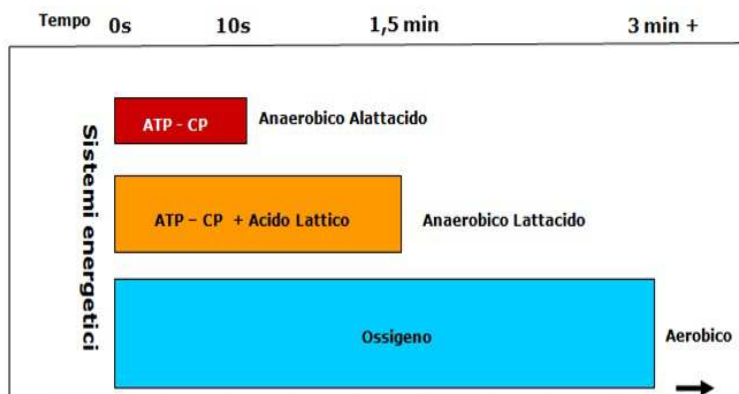
GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADRB2	rs1042713	A	GG
CNTFR	rs1800169	A	GG
GR	rs6190	T	CC
HIF1A	rs11549465	C	CC

Approfondimenti: le vie di produzione dell'energia

- Il primo sistema è quello cosiddetto **anaerobico alattacido**, costituito dalla dotazione intracellulare di ATP e di PC (fosfocreatina). Non richiede ossigeno, né forma acido lattico; esso eroga una potenza elevatissima, ma per tempi molto brevi, avendo una capacità estremamente limitata. Quando c'è bisogno di “surplus” energetico che serve a compiere sforzi più intensi sono utilizzati i sistemi energetici anaerobici definiti “accessori”.
- Il secondo sistema è quello **anaerobico lattacido**, che in assenza di ossigeno demolisce il glucosio in acido lattico; esso è dotato di capacità assai inferiore al sistema aerobico, ma di potenza circa doppia, e si esaurisce al massimo nel giro di 2' – 3' minuti. Il lattato, se accumulato in eccesso, porta al blocco delle funzioni muscolari.
- Il terzo, è il **sistema aerobico** e dipendente dall'ossigeno, può produrre energia per un tempo molto lungo anche se ad intensità bassa. Le cellule muscolari (così come altre cellule), contengono mitocondri, degli organuli specializzati alla produzione dell'energia (ATP) per via aerobica. Maggiore è il numero di mitocondri nella cellula e maggiore sarà la capacità di produrre energia per via aerobica di quella cellula.

Il meccanismo aerobico è quello di base utilizzato dall'organismo per la produzione dell'ATP e rappresenta il meccanismo principale in tutte le normali situazioni della vita quotidiana (dormire, pensare, lavorare, camminare etc.)

Sistemi metabolici in base alla durata ed alle scorte energetiche



Bibliografia

- Thomaes T., et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. *BMC Genet.* 2011; 12: 84.
- Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Exp Physiol.* 2012 Mar;97(3):347-52.
- Döring F., et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jun;108(6):1497-500.
- Wolfarth B., et al. Association between a β 2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance. *Metabolism.* 2007 Dec;56(12):1649-51.
- Joyner MJ., et al. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol.* 2008 Jan 1;586(1):35-44.
- Montgomery HE, Clrakson P., Dollery P., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in the left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-747.
- Gaygay G, Yu B, Hambly B, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele – the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* 1998; 103: 48-50.
- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-222.
- Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1313-1316.
- Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme polymorphism on aortic elastic parameters in athletes. *Cardiology* 2005; 104: 113-9.
- Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35: 855-66.
- Zhang B, Tanaka H, Shono N, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin. Genet.* 2003; 63: 139-144

Capacità di recupero

Introduzione

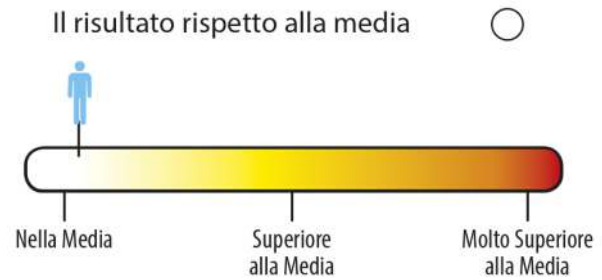
Il lavoro muscolare comporta l'immediato aumento della velocità di utilizzazione dell'ATP (adenosintrifosfato), tanto maggiore quanto più elevata è l'intensità del lavoro stesso. Ciò altera l'equilibrio fisiologico dello stato di riposo, costringendo l'organismo a ricercare un nuovo equilibrio ad un livello più elevato di attività. Per contro allorchè il lavoro muscolare cessa, le richieste energetiche improvvisamente si riducono, ma il ritorno delle funzioni fisiologiche allo stato di riposo e l'eliminazione delle "scorie" eventualmente prodottosi, richiedono un certo tempo, chiamato tempo di recupero.

E' intuitivo che il tipo, la durata e l'intensità dell'esercizio muscolare condizionano l'andamento degli adattamenti fisiologici legati al ciclo riposo-lavoro-riposo. Studi hanno evidenziato che alcune caratteristiche genetiche sono associate al danno muscolare indotto dall' esercizio fisico e che la presenza di alcune varianti genetiche può provocare una reazione esagerata con un intenso esercizio fisico.



Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico indica che non sei predisposto a tempi di recupero più lunghi, indolenzimento muscolare, riduzione di forza e performance in attività di sprint ed esplosività muscolare.



Raccomandazioni

Caratteristiche muscolari che permettono un approccio all'allenamento e gare dove prove ad alta intensità si recuperano più facilmente a livello organico.

Fare sempre attenzione, all'overtraining specialmente in atleti professionisti e praticanti di sport di endurance, mentre in sport di sprint ed esplosività consigliamo di curare anche equilibri posturali e biomeccanici.

Ricordiamo:

- di non trascurare l'aspetto alimentare e integrativo indirizzato al recupero di energia sottoforma di glicogeno muscolare. In particolare assumere una fonte di carboidrati semplici entro e non oltre i 20 minuti post-esercizio,
- che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare,
- di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AMPD1	rs17602729	A	TC
CCL2	rs1024611	G	AG

Approfondimenti: sistemi di produzione dell'energia (bioenergetica) muscolare

L'unica forma di energia biologica utilizzabile dalla cellula muscolare è racchiusa in una molecola chiamata ATP (adenosintrifosfato), che si caratterizza per la presenza di tre radicali fosforici. L'energia viene resa disponibile quando l'ultimo dei tre legami si scinde da ATP ad ADP (adenosindifosfato). Questa reazione, tuttavia può avvenire anche in senso inverso poiché, se in presenza di ADP e Pi (radicale fosforico) viene fornita una quota di energia almeno pari a quella che si libera nella scissione, si può riformare (risintesi) nuovo ATP.

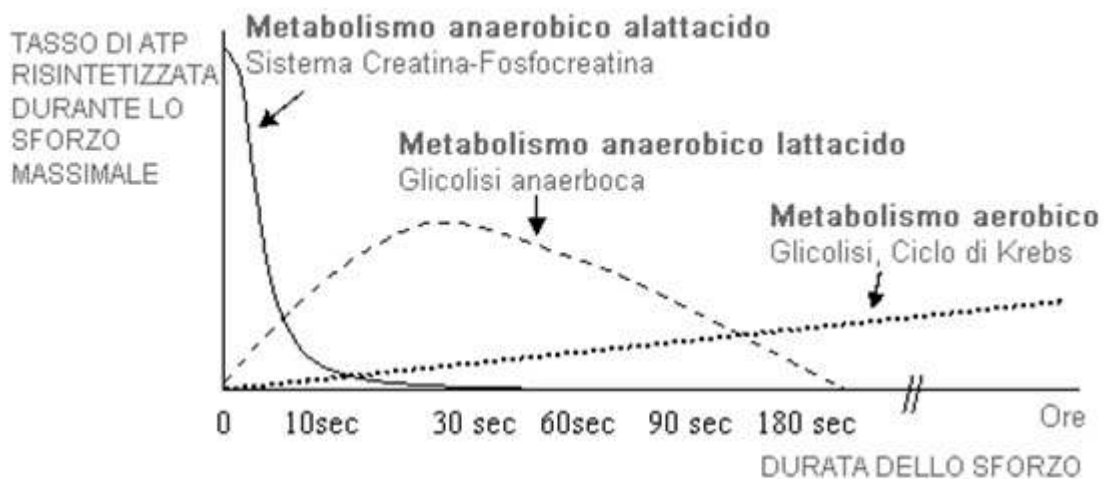
La risintesi di ATP è, infatti, il fine di tutti i processi bioenergetici a disposizione della cellula. La cellula muscolare possiede un quantitativo di ATP ottimale per le sue funzioni che tende a mantenere costante in qualunque situazione, e poiché ATP viene continuamente consumato essa deve riformarlo. Il consumo di ATP, pertanto, varia sensibilmente in funzione dello stato di riposo o di lavoro della cellula. Vi è insomma un continuo e variabile flusso di energia che deve essere compensato.

Per fare questo la cellula dispone di tre sistemi energetici di risintetizzare ATP.

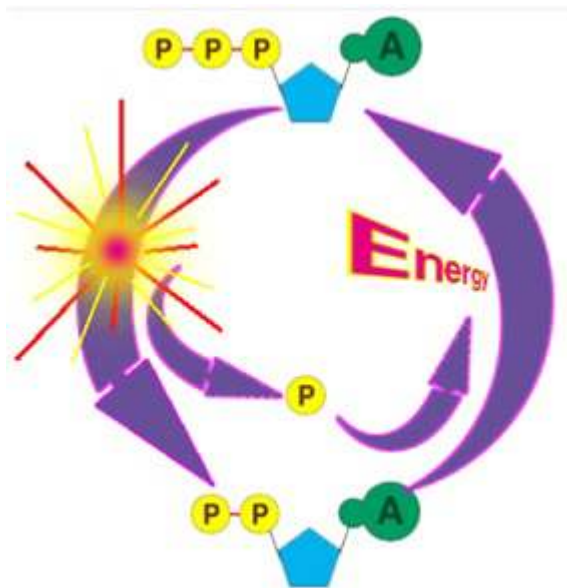
- Sistema aerobico: processo di trasformazione (ossidazione) delle sostanze alimentari (zuccheri, grassi, proteine) con l'apporto di ossigeno dell'aria
- Sistema anaerobico lattacido: opera in assenza di ossigeno, esso demolisce parzialmente glucosio che produzione finale di acido lattico.
- Sistema anaerobico alattacido: esso è costituito dalla dotazione naturale di fosfocreatina (PC), sostanza capace di cedere all'istante energia per la risintesi di ATP in assenza di ossigeno e senza la formazione di acido lattico.

Ciascun sistema energetico si caratterizza per tre parametri:

- La qualità globale di energia prodotta detta capacità.
- La quantità di energia fornita nell'unità di tempo, detta potenza.
- La durata di attività del sistema.



Contributo relativo dei differenti sistemi energetici nel produrre ATP durante esercizi massimali di diversa durata



Approfondimenti: overtraining e overreaching

L'Overreaching è una condizione nella quale gli atleti si allenano oltre le loro capacità di adattamento a quell'allenamento. In altre parole, si spingono al punto in cui il processo di ricostruzione (anabolico) e la riparazione dei tessuti non riescono a tenere il ritmo con il processo catabolico o di "esaurimento". L'Overreaching può essere considerato una forma di overtraining a breve termine, nella quale l'adattamento è compromesso ma non c'è alcuna perdita degli adattamenti precedenti.

L'Overtraining (sovrallenamento) è associato a cambiamenti nelle funzioni neuromuscolari, ormonali e del sistema immunitario i quali riducono l'abilità dell'atleta di tollerare l'allenamento.



Bibliografia

Devaney JM., et al. IGF-II gene region polymorphisms related to exertional muscle damage. *J Appl Physiol* (1985). 2007 May;102(5):1815-23.

Hubal MJ., et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jun;108(6):1651-8.

Sprouse C., et al. SLC30A8 nonsynonymous variant is associated with recovery following exercise and skeletal muscle size and strength. *Diabetes*. 2014 Jan;63(1):363-8.

Orkunoglu-Suer FE., et al. INSIG2 gene polymorphism is associated with increased subcutaneous fat in women and poor response to resistance training in men. *BMC Med Genet*. 2008; 9: 117.

Gineviciene V., et al. AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. *BMC Genet*. 2014 May 17;15:58.





Struttura corporea

La genetica determina la risposta di un individuo per l'ambiente circostante.

Recentemente, alcune delle singole variazioni genetiche che contribuiscono alla performance atletica e all'insorgenza di lesioni muscolo-scheletriche, in particolare nei tendini e dei legamenti, dei tessuti, sono stati identificati.

Tuttavia, l'identificazione del background genetico correlato alla suscettibilità riguardante lesioni e prestazioni fisiche degli atleti è impegnativo e ancora ulteriori studi devono essere eseguiti per stabilire il ruolo specifico di ciascun gene e il potenziale effetto dell'interazione di questi.

Ad esempio quando si parla di tendinopatia essa non è sempre correlata al sovraccarico meccanico, il che suggerisce che il carico meccanico non è l'unico fattore di rischio, poiché è stata identificata, in piccoli studi associativi, che la presenza di varianti genetiche di geni correlati al metabolismo del collagene possono influire sulla problematica. Varianti nel gene MMP3 sono associati con tendinopatia; inoltre la variante rs679620 del gene MMP3 interagisce sul rischio di tendinopatia. Questi dati supportano ulteriormente un contributo genetico di un infortunio correlato sport comuni.

Alcuni studi stanno approfondendo le correlazioni che i geni quali il VDR hanno nella patogenesi della frattura da stress. Massa muscolare e forza dipendono dal numero, dimensione ed attivazione delle fibre muscolari.

Questi fattori dipendono dalle variazioni delle sequenze del DNA che possono essere comuni o rare e dai fattori ambientali come allenamento ed alimentazione. La massa muscolare e forza sono ereditarie dipendenti entrambi dalle variazioni delle sequenze del DNA o polimorfismi genetici come ACTN3.

Profilo osseo per sportivi

Introduzione

La fisiologia della massa ossea non è solo un fenomeno legato all'età. Un fattore predisponente è il picco di massa ossea che si accumula in età giovanile, condizionato anch'esso da fattori genetici, ambientali e fisiologici.

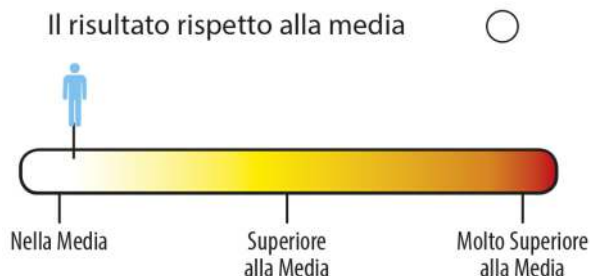
Tanto maggiore è il picco di massa ossea, tanto migliore è la prospettiva di mantenere un apparato scheletrico efficiente in età adulta, matura e in tarda età. Pertanto la prevenzione di problematiche legate alla BMD (Bone Mineral Density) inizia già in età giovanile. I fattori genetici che possono predisporre ad una minore o maggiore perdita/accumulo di BMD in età giovanile, possono dare indicazioni preziose sul livello di monitoraggio e di attenzione da prestare a questo aspetto fondamentale della fisiologia, già prima che si entri nell'età matura e nella terza età.

I profili di rischio indicati nel report non hanno carattere prognostico assoluto o carattere diagnostico: ma certamente possono indicare al professionista o nutrizionista, degli indizi precoci sulla soglia di attenzione da attivare per scongiurare o prevenire le insidie delle problematiche ossee (osteoporosi, fratture ecc...) e su corretti stili di vita, regimi dietetici e carichi di lavoro da adottare in questo specifico caso.



Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico è relazionato ad atleti che hanno una bassa percentuale di rischio legata a fratture ossee da stress. Quindi il profilo osseo non è esposto a particolari rischi.



Raccomandazioni

Nonostante un profilo genetico favorevole, raccomandiamo di controllare l'apporto giornaliero di vitamina D che dovrebbe essere pari a 5 mg di vitamina D al giorno.

Ricordiamo che per conservare il patrimonio di calcio osseo è consigliabile mantenere equilibrato il livello di acidificazione del sangue (Ph), pertanto è consigliabile non eccedere nel consumo giornaliero di latticini, carne rossa, caffeina, cioccolato ed alcolici.

Il mantenimento della salute ossea deve prevedere anche un'attività aerobica giornaliera (5 giorni alla settimana) di almeno 30 minuti ad intensità moderata.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs1544410	T	AG

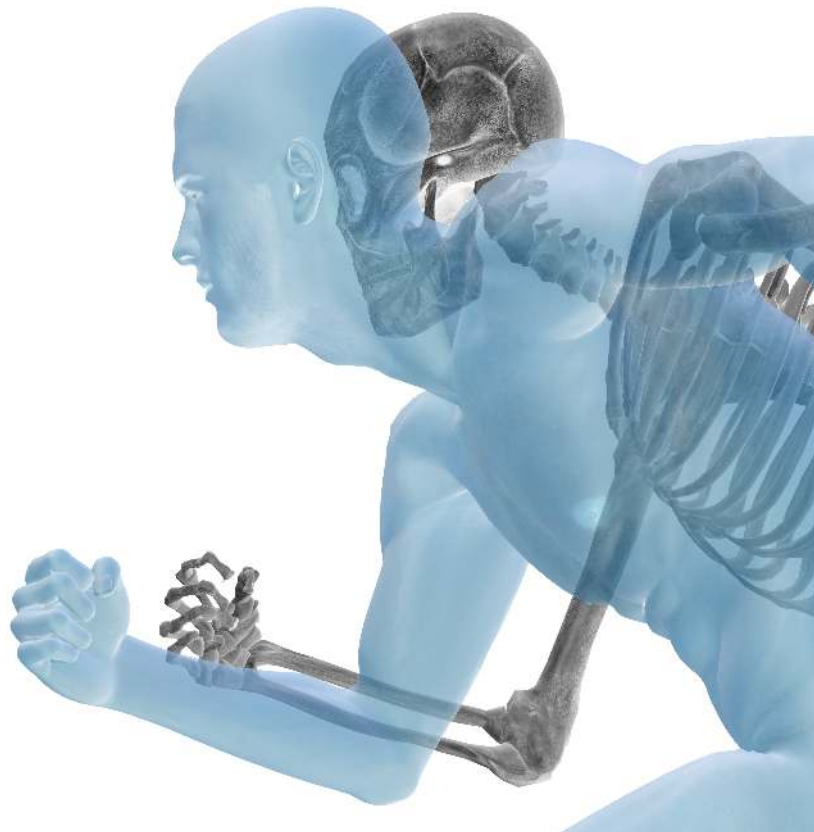
Bibliografia

Chatzipapas C., et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures. *Horm Metab Res.* 2009 Aug. 41(8)635-40.

Oyen J, et al. Self-reported versus diagnosed stress fractures in norwegian female elite athletes. *J Sports Sci Med.* 2009 Mar 1;8(1)130-5.

Behrens SB., et al. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes a review. *Sports Health.* 2013 Mar;5(2):165-74.

Exercise is Medicine: "A quick guide to exercise prescription" - Technogym Spa & American College of Sport Medicine.



Profilo tendineo - legamentoso

Introduzione

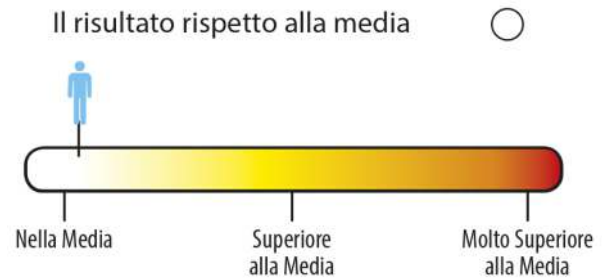
La genetica determina la risposta di un individuo per l'ambiente circostante. Recentemente, alcune delle singole variazioni genetiche che contribuiscono alla performance atletica ed all'insorgenza di lesioni muscolo-scheletriche, in particolare nei tendini e legamenti tessuti, sono stati identificati.

Le tendinopatie rappresentano una parte sostanziale delle lesioni che colpiscono lo sportivo, e sono una causa limitante la performance. La maggior parte dei tendini importanti, come ad esempio il tendine Achilleo, rotuleo, della cuffia dei rotatori, estensori ecc... sono vulnerabili ad un uso eccessivo, che induce alterazioni non funzionali.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di tendinopatie, in particolare quelle a carico del tendine d'Achille.



Raccomandazioni

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione alla tendinopatia, e questa è una condizione favorevole. Nonostante ciò, consigliamo ugualmente di fare un buon riscaldamento all'inizio di ogni attività fisica, e aumentare sempre gradualmente i carichi di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva la prevenzione e la gestione degli eventuali infortuni degli atleti dipende anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi sempre ad un professionista del settore per assicurarsi che i movimenti svolti durante l'esercizio fisico siano adeguati alle capacità funzionali e biomeccaniche del corpo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	C	TG
MMP3	rs679620	C	GG

Approfondimento

Il termine del tendine d'Achille deriva dalla leggenda greca di Achille. Quando era ancora un bambino la madre lo immerse nel fiume, che secondo la leggenda, lo avrebbe reso invulnerabile. Poiché lo teneva sospeso per il tallone, quella fu l'unica parte del corpo che non si bagnò, e che rimase vulnerabile.

Durante una delle battaglie di Troia, Paride colpì il tallone di Achille con una freccia e morì. Da questa storia deriva il termine tendine di Achille.



Bibliografia

Posthumus M., et al. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology--a genetic association study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2090-7.

Raleigh SM, et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med*. 2009 Jul;43(7):514-20.

Maffulli N., et al. The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Jul-Sep; 3(3): 173–189.

Carla M. Calò & Giuseppe Vona. Gene polymorphisms and elite athletic performance. *Journal of Anthropological Sciences* Vol. 86 (2008), pp. 113-131





Velocità di invecchiamento, infiammazione e stress ossidativo

L'infiammazione è un processo biologico complesso associato alla risposta immunitaria utile a favorire processi di difesa dall'ospite (protezione verso le infezioni) e di riparo dei tessuti interessati da lesioni di natura chimica, biologica o fisica.

La risposta infiammatoria coinvolge componenti cellulari e mediatori di varia natura sia circolanti sia residenti o prodotti nei tessuti a seguito dell'azione degli stimoli lesivi.

Tutti i fattori immuno-vascolari dell'infiammazione agiscono in modo coordinato e controllato in modo da produrre la maggiore efficacia del processo e, al contempo, da prevenirne gli effetti avversi legati alla mancata risoluzione della risposta infiammatoria stessa una volta che si esaurisce il suo ruolo.

Infatti, le risposte infiammatorie hanno una forte capacità di amplificazione che può essere molto evidente negli eventi acuti di danno e risposta all'ospite.

Questa capacità, se non modulata da processi di proporzionalità allo stimolo lesivo e di controllo retrogrado (ad es. dettati dall'asse ACTH-cortisolo e da fattori solubili prodotti dalle stesse cellule immunitarie o vascolari attivate durante la risposta infiammatoria), può produrre effetti acuti o cronici anche gravi sia a livello locale sia sistemici.

Nel caso della cronicizzazione di eventi infiammatori può avere altrettanta rilevanza fisio-patologica. Molte patologie su base cronico-degenerativa associate all'invecchiamento, sono legate allo sviluppo dei processi infiammatori cronici (ovvero che producono eventi a carattere sub-clinico evidenziabili solo con analisi di marcatori di laboratorio).

Nel tempo questi processi possono essere potenzialmente molto pericolosi e decisivi per la prognosi generale.

È infatti noto che eventi di infiammazione cronica accelerano l'invecchiamento dei tessuti e causano danni metabolici quali ad esempio resistenza insulinica e alterazioni della risposta a fattori anabolizzanti e xenobiotici con azione tumorale.

Questo ruolo dell'infiammazione è alla base di una delle ipotesi più rilevanti prodotte al fine di spiegare i meccanismi di invecchiamento che vede nella produzione di mediatori e intermedi tossici (quali ad esempio: citochine e specie reattive dell'ossigeno), dei fattori endogeni di potenziale tossicità a livello di cellule e tessuti.

Nell'infiammazione cronica questa tossicità si eserciterebbe con continuità nel tempo a produrre danni che cumulano nella produzione di un fenotipo invecchiato.

Questo test fornisce un profilo dei principali polimorfismi associati a geni che codificano per fattori implicati nei meccanismi infiammatori, determinando una maggiore o minore reattività del sistema immunitario a stimoli pro-infiammatori. Questo grado di reattività può quindi condizionare lo stato di salute generale anche influenzando la velocità dei processi di invecchiamento cellulare e gli esiti metabolici conseguenti di un individuo.

Oltre al saggio di suscettibilità infiammatoria, in questo ambito sono studiati tratti che influenzano i livelli di fattori essenziali (introdotti con l'alimentazione) e costitutivi che esercitano azione protettiva verso gli effetti avversi dei processi infiammatori, tra i quali spiccano quelli prodotti da eventi di stress ossidativo, e la tossicità degli xenobiotici (tossici ambientali di varia natura che includono: inquinanti, farmaci, ecc.) che possono altresì implicare processi pro-ossidanti e di alterazione dell'equilibrio ossidoriduttivo (redox) delle cellule e dei fluidi biologici.

Tra questi sono particolarmente importanti i tratti che influenzano i livelli di vitamina E e di selenio, nonché di enzimi coinvolti in alcuni dei meccanismi responsabili della detossificazione di ROS e di altre specie reattive con azione pro-ossidante.

Tra questi sono particolarmente rilevanti tratti che interessano geni legati al sistema di trascrizione Nrf2/Keap1 che controlla la sequenza di consenso ARE (antioxidant responsive element) (1) quali alcune forme della glutatione trasferasi e della glutatione perossidasi selenio-dipendente, ma anche della chinone-reduttasi e della superossido dismutasi.

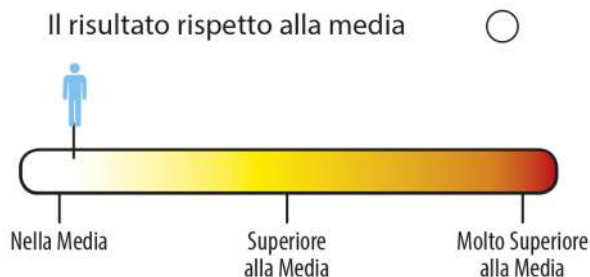
Suscettibilità' infiammatoria e invecchiamento accelerato

Introduzione

I tratti che possono influenzare il livello di risposta infiammatoria descritti in questo pannello, includono geni che esprimono citochine prodotte principalmente dai globuli bianchi (monociti e linfociti) ma anche in altri distretti coinvolti direttamente o secondariamente nelle risposte funzionali e metaboliche all'infiammazione. Le citochine più precoci prodotte dai monociti come la IL-1b e il TNF α , regolano processi metabolici e di morte cellulare sia delle stesse cellule infiammatorie sia di cellule tumorali e batteriche. La IL-6 è una monochina tardiva prodotta anche in molti altri tipi di cellule e tessuti nei quali contribuisce a controllare le fasi avanzate delle risposte infiammatorie e in particolare gli effetti metabolici che ne conseguono; questi includono il controllo dei processi energetici e di catabolismo proteico di tessuti quali fegato e muscolo. Anche nel caso di sindromi infiammatorie e stati degenerativi gravi gli effetti metabolici di questa citochina possono estendersi sino a produrre ipercatabolismo e malnutrizione calorico-proteica. La IL10 prodotta da monociti e linfociti T regolatori, regola la produzione di altre citochine quali IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF- α e GM-CSF svolgendo di fatto un'azione di feedback sulla risposta infiammatoria. Visto il ruolo dell'infiammazione nei processi d'invecchiamento, i polimorfismi saggiati in questo pannello possono essere utili nel definire il grado di suscettibilità a sviluppare eventi avversi e un rischio aumentato di malattie età-correlate quali: disordini metabolici maggiori, neurodegenerazione e cancro. Altri polimorfismi associati a questo tipo di suscettibilità includono tratti includono quelli del gene TCF7L2 che è stato, un tratto identificato discriminare di fenotipi cdi invecchiamento di successo da altri in cui prevalgono condizioni metaboliche quali diabete e danno cardiovascolare (2), e quelli del gene TERC che regola la lunghezza dei telomeri. Questi costituiscono le parti terminali dei cromosomi e sono composti da una sequenza di DNA ripetitivo (TTAGGG). I telomeri, tendono ad accorciarsi nel corso della vita, costituendo una sorta di pacemaker (orologio biologico) molecolare dell'invecchiamento cellulare. La velocità di accorciamento dei telomeri oltre che dalla presenza della variante del gene TERC, dipende anche da numerosi fattori ambientali. Studi recenti suggeriscono che la variante sfavorevole del gene TERC produce un invecchiamento biologico prematuro di circa 3-4 anni rispetto alla popolazione che non la possiede (3).

Livello di suscettibilità 1

Il profilo rilevato suggerisce una suscettibilità infiammatoria nella media della popolazione sana di riferimento.



Raccomandazioni

L'assenza di tratti polimorfici associati a un aumento della suscettibilità infiammatoria determinata sulla base del pannello studiato in questo test, è un'informazione positiva. Questa informazione non esclude comunque che altri tratti sfavorevoli possano essere presenti e quindi va verificata con ulteriori approfondimenti clinici e di laboratorio. La presenza di stati infiammatori cronici va attentamente valutata ed eventualmente affrontata con opportune misure di prevenzione. Queste sono particolarmente importanti nel caso di microinfiammazione associata a difetti metabolici e stili di vita errati. In quest'ambito, ma anche nella popolazione sana, si devono prevenire tutte quelle abitudini che favoriscono il rischio infiammatorio e lo stress ossidativo. Tra queste è particolarmente importante l'eccesso di assunzione calorica e di grassi saturi e colesterolo, e un basso consumo di alimenti di origine vegetale; questi, se possibile, vanno scelti tra quelli di stagione e freschi, e della maggiore variabilità possibile. Un piano alimentare di significato anti-infiammatorio può essere impostato con l'aiuto di uno specialista in nutrizione umana. Altri fattori da prevenire sono l'abitudine al fumo da tabacco e il consumo di alcol che promuovono processi di tossicità a vari livelli e quindi eventi micro-infiammatori e di stress ossidativo gravi e con esiti a livello del controllo metabolico e dell'omeostasi cardiovascolare. La sedentarietà favorisce oltremodo lo sviluppo di un fenotipo pro-infiammatorio e da invecchiamento accelerato essendo un fattore di rischio per lo sviluppo di insulino-resistenza e disordini metabolici conseguenti. Quindi, è raccomandata la pratica di esercizio fisico regolare. La scelta del programma di allenamento più opportuno a promuovere lo stato di salute va fatta con l'ausilio di uno specialista che terrà conto del tipo di lavoro da praticare e dell'intensità necessaria a ottenere il massimo beneficio in rapporto a possibilità e propensioni individuali. Il lavoro muscolare è in definitiva uno degli strumenti più potenti per proteggere la salute e prevenire i fattori metabolici che promuovono i processi di senescenza cellulare e micro-infiammatori tipici della resistenza insulinica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL-10	rs1800871	A	TC
IL-10	rs1800896	T	AG
OBFC1	rs4387287	A	AC
TCF7L2	rs7903146	T	TC
TERC	rs12696304	G	CG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Gli strumenti clinici e di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio infiammatorio sono numerosi e includono verifiche dei livelli di proteine di fase acuta, citochine, chemochine e fattori di chemiotassi, prodotti dell'attivazione leucocitaria e mediatori vascolari di attivazione e adesione cellulare, e numerosi altri. Nella pratica clinica è particolarmente diffuso il test ad elevata sensibilità della proteina C reattiva, che in alcuni casi può essere implementato da altri marcatori quali la SSA e l'indagine dei livelli di IL-6 e più raramente e a fini di approfondimento e ricerca, si possono valutare i livelli di altre citochine come il TNF α e INF γ , e fattori di adesione come le selettine e ICAM nelle forme endoteliali e leucocitarie. Strumenti di screening infiammatorio e di condizioni cronico-degenerative includono la velocità di eritrosedimentazione (VES) e l'indagine di enzimi e proteine citolitiche (rilasciate dalla necrosi tissutale) quali l'enzima lattico deidrogenasi o proteine derivanti dall'attivazione leucocitaria e vascolare quali la mieloperossidasi dei neutrofilo o la lattoferrina, il fattore di Von Willebrand e altri (4). Il profilo elettroforetico delle siero proteine può dare informazioni utili a identificare la presenza e a determinare la severità di un quadro infiammatorio. I livelli di albumina sierica sono importanti nel definire gli esiti da malnutrizione calorico-proteica conseguenti all'infiammazione cronica. Negli approfondimenti di ricerca si possono studiare marcatori surrogati di stress ossidativo che può accompagnare gli eventi cronici d'infiammazione. Le indagini cliniche oltre all'esame obiettivo e strumentale di lesioni infiammatorie maggiori, possono tendere a rilevare esiti anche microinfiammatori che determinano danni e limitazioni funzionali di vari organi e tessuti quali ad esempio il danno glomerulare e del microcircolo periferico (essenzialmente degli arti) che si osserva in modo eclatante nella microangiopatia diabetica.

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

L'infiammazione è una risposta adattativa ad uno stimolo dannoso causato da agenti fisici, chimici o biologici. Lo scopo della risposta infiammatoria è quello di eliminare la causa del danno o dello stress e avviare i processi di riparazione delle cellule o dei tessuti danneggiati. L'infiammazione è correlata a diverse patologie (malattie cardiovascolari, tumori e malattie neurodegenerative). La risposta infiammatoria è mediata da diverse proteine, in particolare dalle citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 β , TNF α) che regolano il processo infiammatorio. Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di polimorfismi a carico dei geni codificanti per le citochine. I soggetti che presentano particolari genotipi hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare patologie correlate con il processo infiammatorio, come malattie cardiovascolari, asma, insulino-resistenza e osteoporosi.

Bibliografia

Giudice, A., C. Arra and M. C. Turco (2010). "Review of molecular mechanisms involved in the activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by chemopreventive agents." *Methods Mol Biol* 647: 37-74.

Garagnani, et al. Centenarians as super-controls to assess the biological relevance of genetic risk factors for common age-related diseases: a proof of principle on type 2 diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2013 May;5(5):373-85.

Codd, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat Genet*. 2010 Mar;42(3):197-9.

Bufano G, Usberti M, Mandolfo S, Malberti F, Piroddi M, Galli F. Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized LDL in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers. *Int J Artif Organs*. 2004;27:214-21.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato:

Adamopoulos S, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cytokine*. 2011 Apr;54(1):68-73.

Antonicelli R, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coron Artery Dis*. 2005 Dec;16(8):489-93.

Cruz M The TGF-B1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunol Lett*. 2013 Nov-Dec;156(1-2):18-22.

Fife, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R148.

Goyenechea, et al. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism*. 2007 Dec;56(12):1643-8.

Imboden, et al. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clin Mol Allergy*. 2006 Jun 7;4:9.

Levy D, et al. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 18;107(20):9293-8.

Liu X, et al. Three polymorphisms in interleukin-1 β gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):821-5.

Meulenbelt, e al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1179-86.

O'Mahony DS., et al. Inflammation and immune-related candidate gene associations with acute lung injury susceptibility and severity: a validation study. PLoS One. 2012;7(12):e51104.

Zee RY, et al. An Evaluation of Candidate Genes of Inflammation and Thrombosis in Relation to the Risk of Venous Thromboembolism. The Women's Genome Health Study. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Feb;2(1):57-62.

Zhang K, et al. The IL-10 promoter haplotype and cancer risk: evidence from a meta-analysis. Fam Cancer. 2012 Sep;11(3):313-9.

Zhang YM, et al. Meta-analysis of epidemiological studies of association of two polymorphisms in the interleukin-10 gene promoter and colorectal cancer risk. Genet Mol Res. 2012 Sep 25;11(3):3389-97.



Risposta endogena antiossidante e detossificante

Introduzione

Tutte le cellule e i fluidi biologici dell'organismo sono costantemente esposti a specie reattive derivanti da ossigeno, azoto, cloro e da molecole provenienti dall'ambiente esterno o prodotte durante il metabolismo dei vari organi.

Complessivamente queste specie vengono spesso identificate col termine di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e includono sia specie radicaliche (note anche come radicali liberi, che includono l'anione superossido e il radicale idrossile) che non-radicaliche, quali ad esempio il perossido di idrogeno e l'ipoclorito (conosciute con i termini comuni di acqua ossigenata e varichina).

Il flusso endogeno di specie reattive può aumentare nel caso di lesioni infiammatorie e stati degenerativi di organi e tessuti o ad esempio nelle condizioni di stress indotte da eccesso di attività fisica. Questo aumento viene tollerato sino a certi livelli oltre i quali i ROS producono un'azione tossica con varie conseguenze di danno sulle molecole che compongono le nostre cellule inclusi effetti mutageni (danni al DNA). Queste conseguenze sono spesso descritte col termine generico di stress ossidativo e sono un fattore di rischio importante per l'accelerazione dei processi di invecchiamento di cellule e tessuti, e per lo sviluppo di lesioni metaboliche.

L'organismo possiede sistemi di difesa molto efficaci per proteggerci da questa condizione in effetti, come enzimi in grado di metabolizzare o sequestrare ROS, o sostanze che funzionano da antiossidanti o trappole chimiche.

Il livello di suscettibilità allo stress ossidativo e quindi ai danni che ad essi sono associati, è determinato in parte a livello genetico e in parte da fattori ambientali che includono:

1. il grado di esposizione a ROS esogeni o ad abitudini che promuovono eventi maggiori di tossicità, danno metabolico e stati infiammatori cronici in genere, quali ad esempio alcune terapie farmacologiche o l'abuso di alcol e droghe, il fumo da tabacco, ecc.,
2. l'assunzione di fattori protettivi essenziali con la dieta e
3. il mantenimento di stili di vita attivi che favoriscono il controllo metabolico e i processi di detossificazione. Infatti, se da un lato l'eccesso di esposizione ai ROS può causare effetti di tossicità, l'esposizione a condizioni di danno sub-massimale da ROS è un fattore allenante i processi di detossificazione e difesa verso queste stesse specie molecolari e anche verso

altri agenti stressogeni endogeni o esogeni.

Questo tipo di risposta compensatoria si è sviluppata negli organismi superiori a produrre un sistema di difesa antiossidante e citoprotettivo inducibile. Il sistema è regolato principalmente a livello trascrizionale dove, in risposta ad uno “stress chimico” in genere di tipo pro-ossidante, molte decine di geni vengono influenzati contemporaneamente grazie all'azione coordinata del fattore di trascrizione Nrf2 che agisce sul sistema di risposta nucleare ARE.

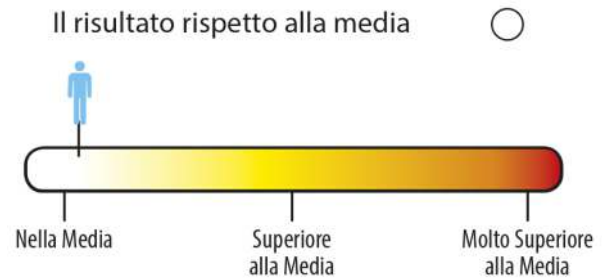
Sono numerosi i fattori in grado di attivare la risposta Nrf2/ARE dipendente dei vari tessuti quindi l'espressione di geni che includono ad esempio la famiglia di enzimi che costituiscono il sistema di difesa cellulare glutatione-mediata, alcune trasferasi e numerose ossidasi, e sistemi di trasporto ed eliminazione di tossici dall'organismo.

Il pannello di polimorfismi saggiati in questo test studia alcuni di questi geni (quali GSTP1, GPX1, SOD e NQO1) e anche alcuni geni che condizionano metabolismo e azione antiossidante di selenio e vitamina E, due fattori di origine alimentare con un ruolo chiave nei processi di difesa antiossidante, e in particolare anti-lipoperossidativa, di cellule e tessuti (1-3).

Difetti determinati a livello genetico della risposta di detossificazione e antiossidante di cellule e tessuti possono promuovere processi di invecchiamento accelerato implicando un'aumentata suscettibilità a sviluppare malattie età-correlate e da stress.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo di polimorfismi rilevato non identifica alcuna particolare suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.



Raccomandazioni

Il test non rivela tratti sfavorevoli associati a un difetto di geni che prevengono lo stress ossidativo e i processi di tossicità cellulare. Se questo profilo è associato a un buon esito del pannello di suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato, si prefigura un assetto genetico favorevole che predispone a un fenotipo da invecchiamento di successo. Ovviamente il test verifica solo una parte dei tratti associati a questo fenotipo positivo che potranno essere determinati in futuro grazie agli sviluppi scientifici che implementeranno il test fornendo anche altri strumenti di medicina predittiva e personalizzata. Questa ipotesi va supportata da una verifica dello stato di salute generale e degli stili di vita praticati. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con quanto riassunto nel pannello precedente di questo capitolo sulla “Suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato” per promuovere i principali presidi di salute e anti-invecchiamento associati agli stili di vita.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs12272004	A	AC
APOA5	rs964184	G	GC
CYP4F2	rs2108622	T	CC
GSTP1	rs1695	G	AG
NAT2	rs1495741	A	AG
NQO1	rs1800566	A	TC
PON1	rs662	C	AA

Velocità di invecchiamento, infiammazione e stress ossidativo

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
SCARB1	rs11057830	A	GG
SOD2	rs4880	G	TC
SOD3	rs699473	C	TC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Le indagini molecolari utili a verificare l'espressione delle difese antiossidanti e di detossificazione cellulare, così come quelle del danno da stress ossidativo sono ampiamente descritte in letteratura (1).

Saggi di attività del sistema Nrf2/ARE e degli eventi di trascrizione genica che si sviluppano a valle di esso, possono essere svolti in laboratori specializzati che possono determinare anche il grado di espressione delle proteine e della loro attività biologica associata ai processi di difesa cellulare. Altri test possono valutare lo status della vitamina E e del selenio e il loro metabolismo (3-4) che implica proprio l'indagine di alcune delle proteine tra quelle codificate dai geni i cui polimorfismi sono studiati in questo pannello.

Il selenio è uno degli oligoelementi più importanti per la difesa antiossidante e detossificante dell'organismo umano. Numerosi studi dimostrano che livelli ottimali di selenio nel nostro corpo hanno un effetto antitumorale e in genere un effetto di protezione per la salute. Questo minerale è presente in tracce nel nostro organismo e localizzato nella porzione funzionale di oltre 20 proteine sotto forma dell'amminoacido selenocisteina.

Tra queste proteine sono incluse la GPX e la selenoproteina P che hanno proprietà antiossidanti caratteristiche anche di altre selenoproteine. Il gene SEPP-1, responsabile del trasporto del selenio, influenza i livelli di selenio nel nostro corpo.

La vitamina E, la cui forma più abbondante nelle nostre cellule e nelle lipoproteine è l'alfatocoferolo, è uno dei fattori più importanti tra gli antiossidanti liposolubili. Viene introdotta con i grassi alimentari e in particolare con quelli di origine vegetale (semi, oli e derivati). Soggetti con bassi livelli di vitamina E, o comunque con un apporto insufficiente a far fronte all'esposizione ad eventi di stress, sono più predisposti a malattie croniche (3-4). In presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5, i livelli di vitamina E possono essere più elevati e quindi è più facile raggiungere uno status vitaminico ottimale.

I polimorfismi del CYP4F2 possono influenzare il catabolismo di questa vitamina e quindi i livelli e la sua funzione biologica. Soggetti con mutazioni sfavorevoli di questa forma del citocromo P 450 possono avere bassi livelli della vitamina e anche di altri lipidi di significato vitaminico (fillochinone o vitamina K e lipidi attivati derivanti dall'acido arachidonico).

Bibliografia

Galli F., Piroddi M., Annetti C., Aisa C., Floridi E., Floridi A. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 240-260.

Galli F, Azzi, A. Present trends in vitamin E research. *Biofactors*. 2010;36:33-42. Galli F., Iuliano L. La supplementazione umana con vitamina E. *Progress In Nutrition*, 2010. 12(3), 219-234.

Bartolini D. et al. Biochemistry and Nutrition of Selenium: From Inorganic Forms to Endogenous Proteins. In: *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, 2014, chapter 9; 268-327

Claudio Santi and Caterina Tidei (Eds), Bentham Science Publishers

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della risposta endogena antiossidante detossificante:

Berran Yucesoy, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicol Sci*. 2012 Sep;129(1):166-73.

Canova C., et al. PM10-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology*. 2012 Jul;23(4):607-15.

Cho HY. Genomic Structure and Variation of Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 286524.

Dahabreh IJ., et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2010 Oct;12(10): 606-15.

Ferrucci et al. (2009) . Common variation in the beta-carotene 15,15' monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 84(2):123-33

Franko, et al. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. *J Biomed Biotechnol*. 2009;2009:493083.

Liang S, et al. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: an updated meta-analysis of case-control studies. *Respirology*. 2013 Jul;18(5):774-83.

Macintyre, GSTP1 and TNF Gene Variants and Associations between Air Pollution and Incident Childhood Asthma: The Traffic, Asthma and Genetics (TAG) Study. *Environ Health Perspect*. 2014 Apr;122(4):418-24

Major et.al. Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating Vitamina E levels. *Hum Mol Genet* 20(19): 3876-3883

Méplan C., et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to Selenio supplementation in a gender-specific manner (the

SELGEN study). FASEB J 21(12): 3063-3074

Méplan C., et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. Carcinogenesis. 2010 Jun;31(6):1074-9.

Montserrat, et al. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background. Pharmacogenet Genomics. Pharmacogenet Genomics. 2011 Apr;21(4):231-6.

Rajaraman, et al. Oxidative response gene polymorphisms and risk of adult brain tumors. Neuro Oncol. 2008 Oct;10(5):709-15.

Ranade K., et al. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. Stroke. 2005 Nov;36(11):2346-50.

Saldivar, et al. An association between a NQO1 genetic polymorphism and risk of lung cancer. Mutat Res. 2005 Apr 4;71-8.

Siedlinski, et al. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population. Eur Respir J. 2009 May;33(5):986-92.

Sørheim IC, et al. Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 Gene are associated with emphysema in COPD. COPD. 2010 August ; 7(4): 262–268.



Suscettibilità' allo stress ossidativo

Introduzione

Lo stress ossidativo si verifica come conseguenza di uno squilibrio tra la formazione di radicali liberi e la capacità del nostro corpo di neutralizzarli in tempo. In realtà il nostro corpo ha molti enzimi disponibili per prevenire lo stress ossidativo. Questi enzimi ci proteggono dagli effetti nocivi



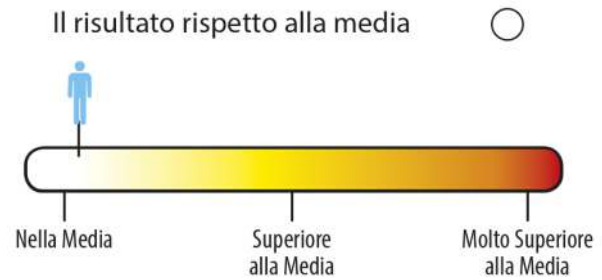
come il fumo di sigaretta, scarichi, smog, radiazioni, vapori di solventi industriali utilizzati per la generazione di materia plastica, farmaci ecc. Due dei più importanti enzimi sono il Chinone ossidoreduttasi e la Catalasi. Una mutazione del DNA può avvenire in entrambi i geni e questo influenza il loro funzionamento e la nostra esposizione allo stress ossidativo. Abbiamo analizzato le sequenze dei due geni menzionati e determinato, sulla base del corredo genetico, fino a

che punto siamo esposti allo stress ossidativo. L'equilibrio fra radicali liberi e antiossidanti è fondamentale per evitare l'innescarsi del fenomeno dello stress ossidativo, responsabile dei danni a livello dei tessuti e delle cellule che può comportare, se non contrastato adeguatamente, una riduzione delle capacità atletiche oltre che problemi sullo stato di salute generale.

Geni quali SOD2 Superossido Dismutasi codifica per un enzima, localizzato nei mitocondri che svolge un ruolo essenziale nella inattivazione dei radicali liberi generati dal processo di respirazione cellulare. Numerosi studi hanno evidenziato fattori che possono modificare l'attività di SOD2, fra cui il sesso, l'età e varianti genetiche comuni. Il poliformismo rs4880 comporta la sostituzione di una Timina (T) in Citosina (C) che determina un cambio nella localizzazione cellulare dell'enzima in grado di modulare l'attività e, di conseguenza, la suscettibilità individuale agli agenti antiossidanti.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo di polimorfismi rilevato identifica una bassa suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.



Raccomandazioni

Il test rivela polimorfismi favorevoli e quindi una bassa suscettibilità a sviluppare stress ossidativi e danni da processi di tossicità cellulare. Tuttavia nei periodi dove il lavoro è più elevato ed intenso è consigliabile non trascurare il consumo di alimenti di fattori antiossidanti vegetali come (polifenoli, bioflonadoidi, curcuminoidi), vitaminici (vitamina C, E, betacarotene), micronutrienti ed enzimi (selenio, zinco, coenzima Q10)

Ricordiamo che il fumo e dormire un'insufficiente numero di ore (meno di 8) hanno un effetto negativo nei confronti dello stress ossidativo.

Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con quanto riassunto nel pannello sulla "Suscettibilità infiammatoria" per promuovere i principali presidi di salute e anti-invecchiamento associati agli stili di vita.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
GSTP1	rs1695	G	AG
NQO1	rs1800566	A	TC
SOD2	rs4880	A	TC
SOD3	rs699473	C	TC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Le indagini molecolari utili a verificare l'espressione delle difese antiossidanti e di detossificazione cellulare, così come quelle del danno da stress ossidativo sono ampiamente descritte in letteratura. Saggi di attività del sistema Nrf2/ARE e degli eventi di trascrizione genica che si sviluppano a valle di esso, possono essere svolti in laboratori specializzati che possono



determinare anche il grado di espressione delle proteine e della loro attività biologica associata ai processi di difesa cellulare. Altri test possono valutare lo status della vitamina E e il suo metabolismo che implica proprio l'indagine di alcune delle proteine tra quelle codificate dai geni i cui polimorfismi sono studiati in questo pannello.

La vitamina E, la cui forma più abbondante nelle nostre cellule e nelle lipoproteine è l'alfa-tocoferolo, è uno dei fattori più importanti tra gli antiossidanti liposolubili. Viene introdotta con i grassi alimentari e in particolare con quelli di origine vegetale (semi, oli e derivati). Soggetti con bassi livelli di vitamina E, o comunque con un apporto insufficiente a far fronte all'esposizione ad eventi di stress, sono più predisposti a malattie croniche. In presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5, i livelli di vitamina E possono essere più elevati e quindi è più facile raggiungere uno status vitaminico ottimale.

I polimorfismi del CYP4F2 possono influenzare il catabolismo di questa vitamina e quindi i livelli e la sua funzione biologica. Soggetti con mutazioni sfavorevoli di questa forma del citocromo P 450 possono avere bassi livelli della vitamina e anche di altri lipidi di significato vitaminico (fillochinone o vitamina K e lipidi attivati derivanti dall'acido arachidonico).

Bibliografia

- Moran et al. (1999) . A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphis
- Hu in Diamond (2003) . Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res* 63(12): 3347-3351
- Nadif et al. (2005) . Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res* 39(12): 1345-1350
- Ahmetov Il., et al. SOD2 gene polymorphism and muscle damage markers in elite athletes. *Free Radic Res.* 2014 Aug;48(8):948-55.
- Fisher-Wellman K., et al. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.* 2009 Jan 13;8:1.
- Powers SK., et al. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1243-76.
- Sahlin K., et al. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal muscle.
- J Appl Physiol* (1985). 2010 Apr;108(4):780-7. Powers SK., et al. Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle. *Compr Physiol.* 2011 Apr;1(2):941-69.
- Bresciani G., et al. The Ala16Val MnSOD gene polymorphism modulates oxidative response to exercise. *Clin Biochem.* 2013 Mar;46(4-5):335-40.
- Marin DP., et al. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring. *Int Immunopharmacol.* 2013 Oct;17(2):462-70.
- Rajaraman, et al. Oxidative response gene polymorphisms and risk of adult brain tumors. *Neuro Oncol.* 2008 Oct;10(5):709-15.
- Berran Yucesoy, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicol Sci.* 2012 Sep;129(1):166-73.
- Macintyre, GSTP1 and TNF Gene Variants and Associations between Air Pollution and Incident Childhood Asthma: The Traffic, Asthma and Genetics (TAG) Study. *Environ Health Perspect.* 2014 Apr;122(4):418-24

Stress muscolare

Introduzione

Il processo infiammatorio svolge un ruolo importante nel ripristino del muscolo scheletrico dopo stress conseguenti all'esercizio fisico più o meno intenso. La citochina pro-infammiatoria interleuchina-1 (IL-1) è considerata uno dei principali mediatori coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche.

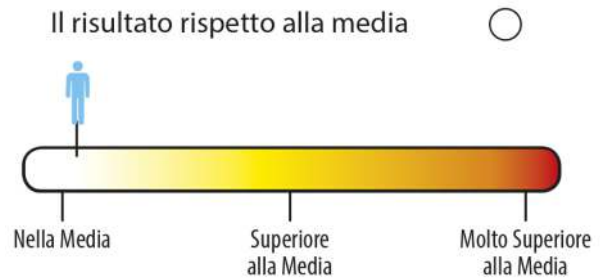
Numerosi studi hanno riportato che specifici polimorfismi del DNA in geni che appartengono alla famiglia genica dell' IL-1, sono direttamente correlati a concentrazioni di proteina significativamente più alte nel plasma, che comporta una risposta immunitaria più intensa a livello locale e sistemico. In presenza di questi polimorfismi si associa un aumento dei marcatori relativi all'infiammazione causata dall'attività fisica.

E' importante sapere che il genotipo IL-1 è associato al processo infiammatorio del muscolo scheletrico e può influenzare la risposta personale che ogni individuo ha con la pratica sportiva.



Livello di suscettibilità 1

I polimorfismi studiati non evidenziano suscettibilità a sviluppare un fenotipo pro-infiammatorio.



Raccomandazioni

A livello preventivo si consiglia di non trascurare l'apporto giornaliero di acidi grassi polinsaturi come omega-3, contenuti soprattutto in alimenti quali: salmone, sgombrò, acciuga, tonno ed omega-6, contenuti principalmente negli oli vegetali e frutta secca. Gli omega-3 (DHA e EPA) stimolano la sintesi delle prostaglandine, ormoni con proprietà antinfiammatorie, utili anche nella prevenzione di patologie cardiovascolari.

La sedentarietà favorisce oltremodo lo sviluppo di un fenotipo pro-infiammatorio e da invecchiamento accelerato essendo un fattore di rischio per lo sviluppo d'insulino-resistenza e disordini metabolici conseguenti. Quindi, è raccomandata la pratica di esercizio fisico regolare.

La scelta del programma di allenamento più opportuno deve essere fatta con l'ausilio di uno specialista che terrà conto del tipo di lavoro da eseguire e dell'intensità necessaria in rapporto a possibilità e caratteristiche individuali. Il lavoro muscolare è in definitiva uno degli strumenti più potenti per proteggere la salute e prevenire i fattori metabolici che promuovono i processi di senescenza cellulare e micro-infiammatori tipici della resistenza insulinica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL-1B	rs1143634	T	CC
IL-1B	rs1143627	G	TT
IL6	rs1800797	G	AG

Bibliografia

- Dennis RA., et al. Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle to acute resistance exercise. *J Physiol*. Nov 1, 2004
- Brain Behav Immun. 2005 Sep;19(5):371-6. Muscle-derived interleukin-6--a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. Pedersen BK1, Febbraio M
- Trends Pharmacol Sci. 2007 Apr;28(4):152-6. Epub 2007 Feb 28. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. Pedersen BK1, Fischer CP
- J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):E816-20. doi: 10.1210/jc.2010-2455. Epub 2011 Feb 9. Interleukin 1B variant -1473G/C (rs1143623) influences triglyceride and interleukin 6 metabolism. Delgado-Lista J1, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Solivera J, Yubero-Serrano EM, Fuentes F, Parnell LD, Shen J, Gomez P, Jimenez-Gomez Y, Gomez-Luna MJ, Marin C, Belisle SE, Rodriguez-Cantalejo F, Meydani SN, Ordovas JM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J.
- Cox AJ., et al. Cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory symptoms in highly-trained athletes. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:8-21.
- Cruz M The TGF-B1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunol Lett*. 2013 Nov-Dec;156(1-2):18-22.
- Kelempisioti A., et al. Genetic susceptibility of intervertebral disc degeneration among young Finnish adults. *BMC Med Genet*. 2011 Nov 22;12:153.
- PLoS Genet. 2007 Jul;3(7):e120. Epub 2007 Jun 7. Combined effects of thrombosis pathway gene variants predict cardiovascular events. Auro K1, Alanne M, Kristiansson K, Silander K, Kuulasmaa K, Salomaa V, Peltonen L, Perola M.
- Meulenbelt, e al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1179-86. Immunogenetics. 2012 May;64(5):371-7. doi: 10.1007/s00251-012-0604-6. Epub 2012 Feb 10 IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. Korthagen NM1, van Moorsel CH, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC.

Predisposizione ad infortuni

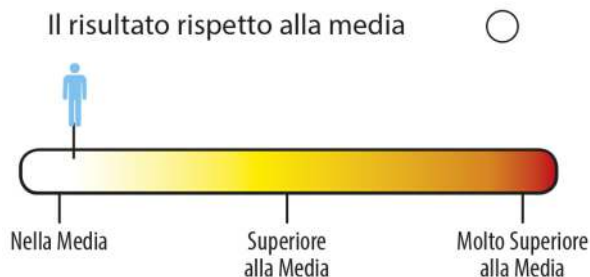
Introduzione

Le caratteristiche strutturali del nostro corpo (apparato scheletrico) che convivono con quelle funzionali e motorie (apparato muscolare) dipendono da fattori genetici. La funzionalità globale e la capacità di eseguire dei movimenti specifici, con abilità precise in relazione a vari sport, può relazionarsi anche ad altri fattori; ad esempio la predisposizione a compensare determinati carichi di lavoro su tendini, articolazioni ed ossa, è stata associata in differenti studi a varianti genetiche come quelle del gene MMP3 in tendinopatie e del gene VDR nelle fratture da stress.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole all'insorgenza di tendinopatie e fratture da stress.



Raccomandazioni

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione ad infortuni a carico di tendini ed ossa, e questa è una condizione favorevole. Nonostante ciò, consigliamo ugualmente di fare un buon riscaldamento all'inizio di ogni attività fisica, e aumentare sempre gradualmente i carichi di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva la prevenzione e la gestione degli eventuali infortuni degli atleti dipende anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi sempre ad un professionista del settore per assicurarsi che i movimenti svolti durante l'esercizio fisico siano adeguati alle capacità funzionali e biomeccaniche del corpo. Nel momento in cui si presentano dolori localizzati che pregiudicano negativamente il gesto motorio e la prestazione rivolgersi ad un medico specialista e qualificato.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
GDF5	exm2268339	A	AG
MMP3	rs679620	C	GG
VDR	rs1544410	T	AG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato: stretching

Stretching è un termine della lingua inglese (che significa allungamento, stiramento) usato nella pratica sportiva per indicare un insieme di esercizi finalizzati - sia come complemento ad altri sport che come attività fisica autonoma - al miglioramento muscolare. Gli esercizi di stretching coinvolgono muscoli, tendini, ossa e articolazioni ed in gran parte consistono in movimenti di allungamento muscolare.

A seconda della dinamica utilizzata si possono definire diverse tipologie di stretching:

Stretching balistico: è una tecnica di allungamento muscolare obsoleta, molto utilizzata negli anni '70 e '80 che consiste nel fare oscillare ripetutamente e in maniera incontrollata gli arti o il busto nel tentativo di forzare l'allungamento muscolare oltre il suo normale raggio di movimento. Questo movimento oscillatorio è del tutto controproducente in quanto attiva in maniera molto forte il riflesso miotatico, che nei casi più accentuati può portare a strappi e stiramenti.

- Stretching dinamico: questa tecnica assomiglia allo stretching balistico, ma differisce da essa nella modalità di esecuzione degli esercizi. Il concetto è sempre quello di far oscillare gli arti o il busto, ma in maniera controllata e lenta, quindi senza ricorrere a slanci e scatti come avviene diversamente invece nello stretching balistico.
- Stretching statico passivo: consiste nell'assumere una ben precisa posizione e mantenerla rilassando il muscolo interessato per un certo tempo, in genere dai 20 ai 30 secondi, mediante il supporto di un partner, senza quindi la contrazione dei muscoli agonisti (complementari a quelli che si distendono).
- Stretching statico attivo: consiste nell'assumere e mantenere una posizione rilassando il muscolo interessato per un tempo di 20-30 secondi senza l'aiuto di un partner.
- Stretching isometrico:

PNF - Proprioceptive Neuromuscular Facilitation. Ovvero "facilitazione propriocettiva neuromuscolare".

CRAC - Contract Relax Agonist Contract, cioè "contrazione, rilassamento e contrazione dei muscoli antagonisti". Si differenzia dal PNF nella fase finale dell'allungamento.

CRS - Contract Relax Stretch, cioè "contrazione, rilassamento e stretching".

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

Tendinite

La parola tendinite significa "infiammazione del tendine". Un'infiammazione di per sé comporta la presenza di una vascolarizzazione sanguigna, cosa che al tendine manca: la cosiddetta "tendinite" in realtà è una peritendinite, cioè l'infiammazione del peritenonio, una sottile lamina connettivale a fibre intrecciate che avvolge tutto il tendine.

Generalmente si riferisce alla parte del corpo interessata; parliamo ad esempio di tendinite di Achille (che interessa il tendine di Achille), di tendinite patellare (che interessa il tendine della rotula).

Fratture

La frattura in medicina è l'interruzione parziale o totale della continuità di un osso.

Nel caso la frattura riguardi solo l'osso la frattura è detta "isolata", mentre se coinvolge anche i legamenti è detta "associata".

Le fratture sono classificate secondo diversi criteri. In base all'eziologia si distinguono:

- fratture traumatiche: avvengono in un osso con normale resistenza meccanica;
- fratture patologiche: avvengono in un osso con ridotta resistenza meccanica, per condizioni patologiche generali o locali, e sono causate da un trauma incapace di interrompere un osso normale;
- fratture da durata (o da stress): tipica degli sportivi, viene causata da microtraumi reiterati in un osso con normale resistenza meccanica (si verificano lentamente).

In base all'energia traumatica distinguiamo:

- fratture ad alta energia (si creano tante linee di frattura);
- fratture a media energia (causata ad esempio dallo stiramento di un tendine);
- fratture a bassa energia (tipica degli anziani, per incidenti, patologica, maltrattamenti su bambini).

Bibliografia

Chatzipapas C., et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures. *Horm Metab Res.* 2009 Aug. 41(8):635-40.

Oyen J, et al. Self-reported versus diagnosed stress fractures in norwegian female elite athletes. *J Sports Sci Med.* 2009 Mar 1;8(1):130-5.

Behrens SB., et al. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes a review. *Sports Health.* 2013 Mar;5(2):165-74.

Posthumus M., et al. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology--a genetic association study. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Nov;49(11):2090-7.

Raleigh SM., et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med.* 2009 Jul;43(7):514-20.





Metabolismi specifici

La Nutrigenomica è un settore specialistico della genetica che studia le conseguenze che le mutazioni inducono nell'individuo, e che possono essere regolate con una dieta appropriata. È basata su vasti studi scientifici che collegano mutazioni genetiche specifiche di individui alle diverse abitudini alimentari.

L'obiettivo in questo capitolo è quello di riconoscere specifiche caratteristiche individuali sulle quali si può ottimizzare la dieta. Anche se il 99% del nostro corredo genetico è completamente identico, ci possono essere approssimativamente 10 milioni di variazioni tra gli individui. È anche per questo che i bisogni alimentari di ogni individuo sono personali.

Uno stile di vita alimentare corretto può aiutare il nostro corpo a raggiungere un funzionamento ideale, come pure aspirare ad una vita lunga e salutare.

Metabolismo dei grassi

Introduzione

In questo pannello saranno studiati i risultati delle analisi tra SNPs che sono correlati al metabolismo dei grassi .



I lipidi (oli, grassi ecc.) sono biomolecole chimicamente eterogene con marcata lipofilia (idrofobia). Si distinguono:

- Lipidi idrolizzabili, esterizzati con acidi grassi come per esempio trigliceridi, cere, steroli, fosfolipidi, glicolipidi. Sono decomponibili con enzimi esterasi.
- Lipidi non idrolizzabili: biomolecole eterogene per esempio alcoli alifatici a lunga catena, steroli ciclici (p. e. colesterolo), steroidi, acidi grassi e loro derivati (p. e. eicosanoidi), carotenoidi, terpeni e. a.

Il metabolismo è il complesso delle reazioni chimiche e fisiche che avvengono in un organismo o in una sua parte.

La funzione di lipidi nell'organismo umano

I lipidi hanno varie funzioni nell'organismo umano come elementi strutturali, funzionali e come

riserve energetiche:

1. elemento strutturale (di costruzione)

- di membrane cellulari in genere: fosfolipidi, colesterolo
- di tessuti nervosi e cerebrali in grandi quantità: sfingolipidi (legati a zuccheri, proteine, fosfati)
- di tessuti lipidici strutturali come termoregolatori e assorbitori meccanici: tessuto lipidico marrone, formato maggiormente di trigliceridi

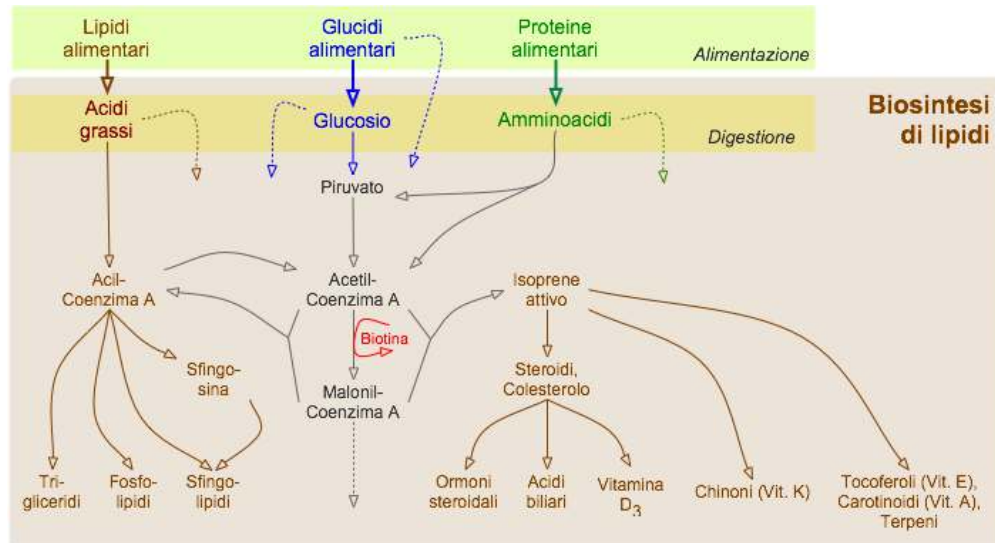
2. elemento funzionale come:

- ormoni steroidei: vedi ghiandole surrenali
- per la biosintesi di acidi biliari, colesterolo ecc. nel fegato
- per la biosintesi di vitamina D3 in fegato e reni

3. riserva energetica nel tessuto lipidico bianco, maggiormente costituito di trigliceridi formati dall'acido grasso palmitico (C 16:0).

La biosintesi di lipidi avviene primordialmente nel fegato, nei tessuti lipidici, nei reni, nei polmoni e nelle ghiandole lattiferi. I necessari acidi grassi vengono o dall'alimentazione tramite il flusso sanguigno o sono sintetizzati dall'acetilcoenzima A.

L'illustrazione mostra i principali processi metabolici in merito.



L'illustrazione fa anche capire, perché all'uomo è possibile un'alimentazione prevalentemente proteica/carboidratica o prevalentemente proteica/lipidica come pure tutte le sfumature tra i due: l'acetilcoenzima A permette la trasformazione a vicenda tra i due.

Inoltre, tutte le sostanze caloricamente rilevanti: proteine, lipidi e zuccheri possono essere trasformati in trigliceride composto di acidi grassi C 16:0 (acido palmitico o esadecanoico secondo la nomenclatura IUPAC) e immagazzinati nel tessuto lipidico bianco come riserva calorica.

Se si introducono grassi, è consigliabile farlo in associazione a moderate dosi di carboidrati. L'ossidazione degli acidi grassi in carenza di carboidrati determina un aumento di corpi chetonici nel sangue (acetone e altri intermedi del metabolismo) spostando il pH verso l'acidità, un aumento dell'urea e quindi un affaticamento dei reni.

I lipidi che sono introdotti con gli alimenti hanno una composizione variabile e sappiamo che possono essere gliceridi, steroidi, fosfolipidi, vitamine liposolubili, eccetera, ma le molecole lipidiche più abbondanti negli alimenti e che il nostro organismo sfrutta per ricavarne energia sono soprattutto i trigliceridi.

I lipidi iniziano ad essere digeriti nella bocca ad opera di lipasi linguali, poi la loro digestione prosegue nello stomaco sottoposti a lipasi gastrica ed infine si completa nell'intestino ad opera delle lipasi pancreatiche.

Poiché i trigliceridi sono sostanze idrofobe, il primo problema che l'organismo deve affrontare per la loro trasformazione in molecole più semplici è quello di fare in modo che gli enzimi digestivi,

dispersi in un mezzo acquoso, possano adeguatamente legarsi ad essi. Ciò è possibile in quanto i trigliceridi vengono emulsionati dai sali biliari secreti dalla bile proveniente dalla cistifellea.

La bile ha una composizione molto complessa e contiene oltre agli acidi biliari che nel duodeno si trasformano immediatamente nei rispettivi sali, anche il colesterolo, fosfolipidi, pigmenti biliari prodotti di demolizione di porfirine come l'eme.

La funzione dei sali biliari è anche quella di neutralizzare l'acidità gastrica ($\text{pH}=2$) e rendere quindi attivi gli enzimi intestinali che hanno un pH ottimale intorno a 7.

Contemporaneamente dai dotti pancreatici viene secreta la prolipasi, un proenzima che viene attivato a lipasi dai sali biliari e da una proteina specifica (colipasi), che idrolizza i legami esterei tra il glicerolo e gli acidi grassi nelle posizioni 1 e 3, dando origine a un 2-monogliceride e ai sali sodici degli acidi grassi idrolizzati (saponi).

L'idrolisi metabolica di un trigliceride viene chiamata lipolisi:

Prolipasi (inattiva) -> Lipasi (attiva)

I 2-monogliceridi possono essere assorbiti direttamente (circa il 70%) o subire l'azione di una isomerasi che sposta l'acido grasso dalla posizione 2 alla posizione 1 e subire così l'azione della lipasi. In questo modo si genera glicerolo libero che viene anch'esso assorbito per diffusione:

La produzione progressiva dei sali degli acidi grassi e di 2-monogliceridi, anch'essi agenti tensioattivi, rende l'emulsione sempre meno grossolana e la digestione via via più facile.

L'assorbimento degli acidi grassi avviene quasi esclusivamente nel tratto dell'intestino tenue chiamato digiuno e il passaggio dentro le cellule della mucosa avviene per semplice diffusione.

All'interno delle cellule della mucosa gli acidi grassi vengono risintetizzati in trigliceridi con consumo di energia e formazione di chilomicroni (complessi lipoproteici costituiti da trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e proteine).

Questi aggregati molecolari sono il mezzo di trasporto usato dai trigliceridi per muoversi in un mezzo acquoso come la linfa e il sangue. I sali biliari sono utilizzati per emulsionare i trigliceridi. Anche gli altri lipidi vengono riassorbiti nell'intestino e riportati al fegato che, rinviandoli successivamente alla cistifellea, li rimetterà in questo modo di nuovo in circolazione.

I trigliceridi, a differenza di quanto fanno i carboidrati e gli amminoacidi, non passano nei vasi sanguigni, ma vengono assorbiti dai vasi linfatici; la linfa assume un aspetto lattiginoso e viene chiamata chilo.

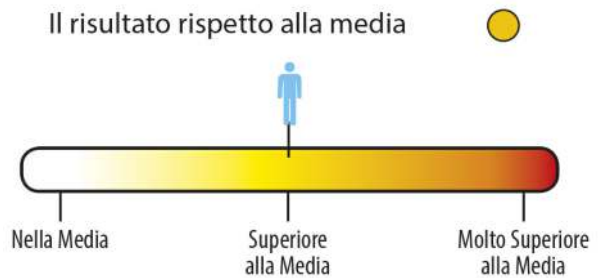
Il chilo viene riversato nella vena succlavia avviando i chilomicroni verso il fegato, che è il centro di raccolta e smistamento di qualsiasi molecola abbia un interesse metabolico.

Di rilevante significato dietologico è il fatto che, fra gli acidi grassi insaturi contenuti normalmente nei trigliceridi alimentari, vengono assorbiti molto facilmente quelli naturali (con un'isomeria -cis), mentre gli isomeri trans- (presenti soprattutto negli oli di semi in seguito ai trattamenti tecnologici subiti) vengono assorbiti molto più lentamente e in percentuali inferiori.

I trigliceridi contenenti acidi grassi a catena corta (MCT, medium chain triglycerides) con un numero di atomi di carbonio da 6 a 12 hanno un assorbimento sostanzialmente diverso da quelli contenenti acidi grassi a catena lunga. Gli acidi grassi MCT non passano attraverso il sistema linfatico, ma giungono direttamente al fegato attraverso i vasi mesenterici e la vena porta, dopo essere stati completamente idrolizzati dalla lipasi pancreatica.

Livello di suscettibilità 2

Le varianti genetiche rilevate mostrano una tendenza lievemente ridotta rispetto alla popolazione sana di riferimento a metabolizzare i grassi.



Raccomandazioni

E' stato evidenziato come l'aumento del livello di attività fisica sia associato ad una consistente riduzione del rischio di malattie metaboliche. Gli studi più recenti confermano i benefici di accumulare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica ad intensità moderata. Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva e fisica le performance degli atleti dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con le linee guida sugli stili di vita e salute.

Si ricorda che 5 pasti al giorno ad intervalli regolari, sono indispensabili per mantenere un picco insulinico equilibrato.

L'assunzione di cibi integrali e fibre favorisce il controllo glicemico e contrasta l'assorbimento dei grassi, mentre il ridotto apporto di alimenti grassi a diminuzione del grasso addominale favoriscono la funzionalità insulinica. Si consiglia, come attività preventiva, di far controllare al medico curante i parametri ematici della glicemia, colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa nel tempo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs964184	G	GC
APOB	rs1042034	T	AA
FTO	rs3751812	T	TG
FTO	rs8050136	A	CC
FTO	rs9939609	A	AA
MC4R	rs12970134	A	AG
MC4R	rs17782313	C	TC

Approfondimenti biologici / biochimici

Grassi saturi

I grassi saturi si trovano principalmente negli alimenti di origine animale. Il nostro organismo li utilizza come fonte di energia, ma, sfortunatamente, il loro metabolismo è correlato alle caratteristiche del nostro corredo genetico, ed hanno la caratteristica di favorire il rischio al sovrappeso. Alcuni scienziati, con uno studio ventennale, hanno evidenziato la responsabilità di un gene che determina, in certi individui, un più veloce aumento di peso corporeo, dovuto ai grassi saturi, rispetto ad altri. Hanno altresì riscontrato che i grassi saturi hanno un effetto ancor più negativo in soggetti con sfavorevoli mutazioni del gene APOA2. Nel caso di un consumo eccessivo di grassi saturi, questi ultimi hanno un rischio doppio di sviluppare il sovrappeso, se paragonati ai portatori di mutazioni genetiche comuni. Nonostante ciò, le persone con una variazione del gene APOA2 non devono preoccuparsi: riducendo il consumo dei grassi saturi, possono abbassare il loro BMI (indice di massa corporea) di 4kg/m². Queste differenze si sono verificate tra persone con mutazioni genetiche sfavorevoli, normali consumatori di grassi saturi e quelli che ne hanno limitato in maniera adeguata il loro apporto.

Grassi monoinsaturi

I grassi monoinsaturi, proprio come i grassi saturi, non sono essenziali, cioè non necessari per la sopravvivenza, in quanto il nostro corpo sa come produrli da sé. Tuttavia sono molto benefici per il nostro organismo, perché influenzano visibilmente l'aumento del colesterolo buono HDL e contemporaneamente diminuiscono il livello di trigliceridi e LDL, o colesterolo debole. Inoltre è stato provato che riducono il rischio di sovrappeso. Il loro aumentato consumo quindi, può essere molto benefico, soprattutto se si è portatori di certe variazioni genetiche. È stato altresì scoperto che individui con una mutazione favorevole del gene ADIPOQ possono ridurre efficacemente il proprio peso corporeo con un sufficiente apporto di questo tipo di grassi. Un sufficiente consumo di grassi monoinsaturi ha consentito a questi portatori un abbassamento del BMI all'incirca di 1,5kg/m². Se si è un portatore della variante favorevole del gene ADIPOQ è raccomandato un consumo leggermente maggiore di grassi monoinsaturi, che influenzeranno positivamente il peso corporeo.

Grassi polinsaturi

I grassi polinsaturi sono, a differenza dei grassi saturi e monoinsaturi, essenziali per il nostro corpo. Il nostro corpo utilizza il cibo per il loro approvvigionamento, in quanto non è in grado di produrli. hanno una funzione vitale per la salute del cuore e la funzionalità del cervello, così come per la nostra crescita e lo sviluppo. I più importanti sono i gruppi di omega-3 e omega-6 acidi grassi, il cui rapporto nella nostra dieta dovrebbe essere pari ad un 1:5, ma attualmente, il rapporto tra gli acidi grassi omega-6 è in aumento, il che non è molto sano. Anche se i grassi polinsaturi sono molto importanti per il nostro organismo, hanno un effetto ancora più positivo per alcune persone. Il riferimento dello studio su cui si basano le nostre analisi, dimostra che una certa mutazione del gene PPAR-alpha può determinare la relazione tra grassi polinsaturi e trigliceridi del sangue. È stato provato che le persone con un rischio della mutazione del gene e con uno scorretto apporto di grassi polinsaturi, hanno un aumento dei trigliceridi del 20% rispetto alle altre persone. Tutto ciò ha un effetto sfavorevole per la nostra salute. L'elevato apporto di grassi polinsaturi stabilizza queste differenze, ed è quindi molto più importante per le persone con una variante di rischio del gene aumentare l'assunzione di grassi polinsaturi personalizzando la propria dieta.

Colesterolo

Il colesterolo è una sostanza che viene normalmente prodotta dal nostro corpo e si trova anche nel cibo. Il colesterolo può essere di due tipi: colesterolo HDL cosiddetto "buono" e colesterolo LDL cosiddetto "cattivo".

La nostra salute, oltre che dal colesterolo, è influenzata anche dal livello dello zucchero presente nel sangue "glicemia" che deve essere tendenzialmente basso e i trigliceridi, che se alti, hanno lo stesso effetto del colesterolo cattivo LDL. Valori alterati di ognuno di questi componenti del sangue possono causare complicazioni cardio-vascolari, aumentare la pressione sanguigna, con tendenza all'obesità e al diabete. Questa situazione critica è tenuta sotto controllo, in un certo senso, da complessi meccanismi del nostro corpo che combattono contro le influenze esterne (della dieta, del fumo, dell'alcool etc.) cercando di mantenere i livelli ottimali. Quanto possono essere efficienti in questo, dipende principalmente dai geni. Perciò le persone con geni sfavorevoli devono prestare molta attenzione alla loro dieta e al loro modo di vivere.

Trigliceridi

I trigliceridi sono una tipologia di grassi in cui l'organismo ha le riserve di energia. Sono i grassi più comuni, ed il loro livello può aumentare in breve tempo e diventare improvvisamente troppo alto. Un livello accettabile di trigliceridi nel sangue è di 1,7mmol/l, ma molto spesso viene superato. La causa più comune di ciò è una combinazione di geni sfavorevoli, una dieta poco salutare ed un non corretto stile di vita. Le persone che hanno un alto valore di trigliceridi nel sangue (questa condizione viene chiamata ipertrigliceridemia) hanno un'alta percentuale di rischio di infarto e questo è uno dei motivi per cui bisogna tenere basso il valore dei trigliceridi nel sangue.



Bibliografia

- Galbete C., et al. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes Nutr.* 2013 Jan;8(1):61-7.
- Frayling TM., et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007 May 11;316(5826):889-94.
- Pecioska S., et al. Association between type 2 diabetes loci and measures of fatness. *PLoS One.* 2010 Jan 1;5(1):e8541
- Rankinen T., et al. FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):322-6.
- Grant SF., et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS One.* 2008 Mar 12;3(3):e1746.
- C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
- C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842
- Povel CM., et al. Genetic variants in lipid metabolism are independently associated with multiple features of the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011 Jul 18;10:118. Sonestedt et al. (2009) . Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 90(5): 1418-1425
- Zobel DP., et al. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes.* 2009 Mar;58(3):757-64.
- Corella et al. (2009) . APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 169(20): 1897-1906
- Warodomwicht et al. (2009) . ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity* 17(3): 510-517 Tai et al. (2005) . Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 135(3): 397-403

Metabolismo del ferro

Introduzione

Il ferro è un minerale molto importante per la componente di trasporto dell'ossigeno nel sangue e per il buon funzionamento di numerosi enzimi del nostro organismo. Sebbene il problema più frequente sia la carenza di ferro, alcune persone ne producono in eccesso. Per evitare questi due opposti eccessi, nel nostro corpo esiste un perfetto sistema di regolazione.

Uno dei geni che ha il compito di regolare il livello del ferro è l'HFE. In alcune persone si può riscontrare un malfunzionamento la cui conseguenza è l'innalzamento del livello. Secondo alcuni articoli di riviste scientifiche, l'80% delle persone che hanno un elevato valore del ferro, sono portatori di una variante sfavorevole del gene HFE presente in entrambi i cromosomi. Tuttavia, tra questi, solo il 28% di maschi e l'1% di donne evidenzia un alto livello del ferro. Questo significa che oltre all'importanza del gene, anche la dieta gioca un ruolo importante, in quanto influenza del 70% il livello complessivo del ferro.



Livello di suscettibilità 1

Le caratteristiche evidenziate nel profilo genetico portano ad avere livelli di ferro nella norma.



Raccomandazioni

Il ferro è presente in quasi tutti gli alimenti e quindi un regime alimentare equilibrato non comporterà particolari carenze. Il ferro è presente in quasi tutti gli alimenti e quindi sarà facile controllare il tuo apporto quotidiano.

Esistono alimenti ad elevato contenuto di tale minerale quale carne di maiale, manzo, fegato, carne rossa, tacchino, cozze, riso integrale, germogli di cereali, farina d'avena, legumi, tuorlo d'uovo.

Gli alimenti più consigliati sono il fegato di tacchino e di maiale, le cozze, riso integrale e germogli di cereali, in quanto contengono un'alta percentuale di ferro.

Qualora si evidenziassero carenze ematiche di Ferro, consigliamo di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
HFE	rs1799945	G	CC
TMPRSS6	rs4820268	G	AA
TMPRSS6	rs855791	A	TT
TMPRSS6	rs198846	G	GG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Qualora si evidenzino carenze ematiche di Ferro associate a sintomi come il pallore, la stanchezza e la nausea, si consiglia di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori e sintomi. In questo caso, scegliere cibi ad alto contenuto di ferro, per compensare questo deficit.



Bibliografia

Benyamin et al. Variants in TF and (FE explain approximately 40% of genetic variation in serum-transferrin levels. *Am J Hum Genet.* 2009 Jan;84(1):60-5.

Tanaka et al. A genome wide association analysis of serum iron concentrations. *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):94-6.

Ruiz JR., et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol.* Apr 1, 2009; 587(Pt 7): 1527–1534.

Chambers JC., et al Genome-wide association study identifies variants in Tmprss6 associated with hemoglobin levels. *Nat Genet.* Nov 2009; 41(11): 1170–1172.

Pichler I., et al. Identification of a common variant in the TFR2 gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels. *Hum Mol Genet.* 2011 Mar 15;20(6):1232-40.

Valenti L., et al. Effect of the A736V Tmprss6 polymorphism on the penetrance and clinical expression of hereditary hemochromatosis. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1319-25.

Metabolismo degli zuccheri

Introduzione



I carboidrati fanno parte di un grande gruppo di molecole, che rappresenta la fonte primaria di energia per il nostro organismo ed in particolare durante l'attività fisica. A seguito della loro assunzione il nostro organismo scinde, o tende a scindere, i carboidrati complessi in carboidrati semplici, chiamati monosaccaridi. Il nostro corpo trasforma la maggior parte dello zucchero in glucosio e le nostre cellule possono usarlo come principale

fonte di energia. Solo allora le molecole sono abbastanza piccole in modo da poter entrare nel circolo sanguigno. Una eccezione è rappresentata dalle fibre che non potendo essere scisse dal nostro organismo in monosaccaridi passano attraverso il tratto intestinale intatte. Comunque, in sintesi, è vero che il nostro corpo scinde i carboidrati assunti in glucosio, che poi entrerà nel circolo sanguigno. Il risultato corrisponde ad un aumento di zucchero nel sangue e le cellule specializzate del pancreas iniziano a secernere insulina.

È questo un segnale che le cellule devono incamerare zucchero dal sangue e che le riserve di zucchero non devono più entrare nel circolo sanguigno. Lentamente il livello di zucchero nel sangue diminuisce fino ad arrivare ai suoi livelli iniziali. Una regolazione corretta di questo delicato meccanismo serve ad assicurare che il livello di zucchero non aumenti eccessivamente, che ritorni rapidamente al suo livello di base e che sia sempre disponibile.

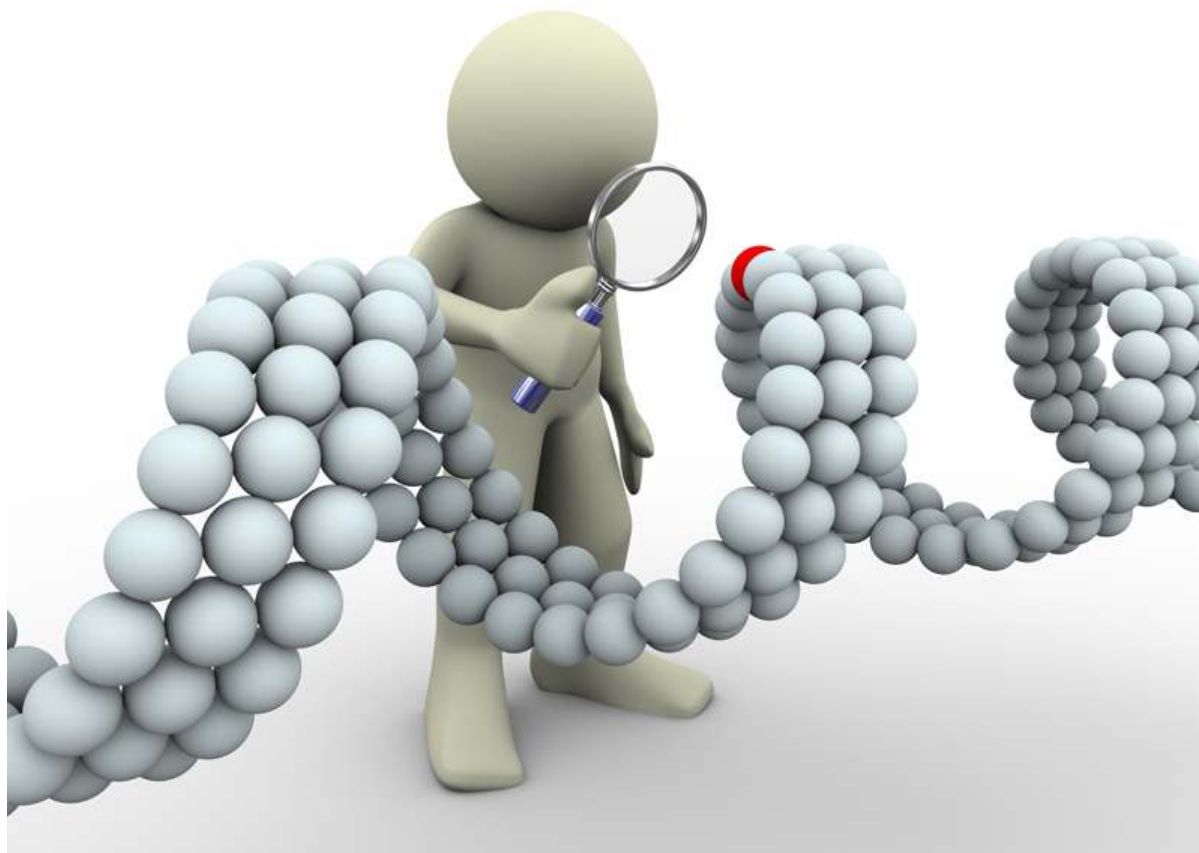
In alcune persone il meccanismo di regolazione si presenta non adeguato. Analizzando geni come l' FTO, che determinano l'influenza dei carboidrati nel nostro organismo; è stato scoperto che le persone con una variante di tale gene, con uno scarso apporto di carboidrati, sono 3 volte più sensibili all'aumento di peso, rispetto alle persone che sono portatori di due varianti comuni del gene FTO. Con un apporto adeguato di carboidrati, le persone possono eliminare considerevolmente questo rischio.

Molti lavori scientifici, hanno dimostrato che a causa di mutazioni nel corredo genetico, si possono presentare a questo proposito due diversi tipi di problemi:

- Il corpo non produce insulina a sufficienza e quindi il livello di zucchero nel sangue diminuisce più lentamente.
- Le cellule sono meno sensibili alla presenza dell'insulina e quindi le cellule epatiche, nonostante la concentrazione di insulina sia aumentata in maniera adeguata, non smettono di secernere rifornimenti di glucosio.

Tutto ciò può portare ad un aumento permanente di livelli di zucchero nel sangue e conseguentemente, alla forma patologica del diabete.

Questo rischio può essere ridotto con una giusta dieta e un adeguato stile di vita.



Livello di suscettibilità 2

Le varianti genetiche rilevate mostrano una predisposizione lievemente aumentata rispetto alla popolazione sana di riferimento a sviluppare insulino-resistenza.



Raccomandazioni

E' stato evidenziato come l'aumento del livello di attività fisica sia associato ad una consistente riduzione del rischio di sviluppo del diabete di tipo 2. Gli studi più recenti confermano i benefici di accumulare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica ad intensità moderata. Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva e fisica le performance degli atleti dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con le linee guida sugli stili di vita e salute.

Si ricorda che 5 pasti al giorno ad intervalli regolari, sono indispensabili per mantenere un picco insulinico equilibrato. L'assunzione di cibi integrali favorisce il controllo glicemico, mentre il ridotto apporto di alimenti grassi a diminuzione del grasso addominale favoriscono la funzionalità insulinica. Si consiglia, come attività preventiva, di far controllare al medico curante i parametri ematici della glicemia nel tempo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
FTO	rs9939609	A	AA
G6PC2	rs560887	C	GG
MTNR1B	rs10830963	G	CC
TCF7L2	rs7903146	T	TC

Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza

La misurazione della glicemia è uno strumento clinico essenziale sia nello screening metabolico della popolazione sana sia nella diagnostica e monitoraggio delle fasi precoci e più avanzate di malattia.

Nelle indagini di routine, la valutazione viene svolta a digiuno; nelle prove funzionali e diagnostiche la valutazione glicemica viene svolta dopo somministrazione (o carico) orale di glucosio (1 g/kg peso corporeo) a simulare l'effetto di un pasto sulla risposta insulinica (test da carico o della tolleranza al glucosio). Questo tipo di indagine determina quindi l'attività dell'ormone misurandone l'effetto ipoglicemizzante nel tempo. Se a questo test funzionale corrisponde una risposta alterata (curva glicemica spostata verso l'alto e per un tempo più lungo della norma), si stabilisce una prima diagnosi di alterata tolleranza glucidica (o IGT dall'inglese "impaired glucose tolerance") che se confermata da ulteriori verifiche cliniche, porta alla diagnosi franca di diabete.

Altre prove funzionali utili a saggiare la sensibilità insulinica prevedono verifiche del controllo glicemico del tempo con o senza carico glucidico in associazione a infusione di insulina. Nella valutazione del rischio e nella diagnosi di insulino-resistenza si deve tener conto che questa evolve molto lentamente e in maniera subdola. Si passa, infatti, da una fase asintomatica e quindi nascosta a stadi di pre-diabete (con moderata alterazione della glicemia a digiuno o IFG, ovvero tra i 110 e i 126 mg/dl) e diabete conclamato (alterazione franca della glicemia a digiuno che supera stabilmente i valori di 126 mg/dl, e alterata risposta al test da carico che porta a un picco glicemico superiore ai 180 mg/dl e ad una mancata normalizzazione glicemica alle 2 ore), in periodi che possono essere di varia durata. Altri test di rilevanza diagnostica e nel monitoraggio clinico del soggetto affetto da DT2 includono la misurazione dei livelli di glucosio nelle urine (glicosuria), i corpi chetonici ematici e urinari, l'emoglobina glicata (HbA1c), un parametro di laboratorio utile soprattutto nelle verifiche di risposta agli interventi terapeutici e alimentari, il quadro lipidico plasmatico, la microalbuminuria e l'uricemia. Test specialistici possono essere condotti per verificare marcatori biochimici del rischio cardiovascolare che includono indici di infiammazione e attivazione leucocitaria e vascolare, e di danno ossidativo e glicazione delle proteine sieriche.

Questi test vanno svolti nell'ambito di indagini cliniche più ampie che includono valutazioni: antropometriche, metaboliche e funzionali dell'organo adiposo, muscolare ed epatico, anamnesi delle complicanze a livello vascolare (micro e macrocircolo), renale, oculistico e neurologico.

Approfondimenti legati all'attività fisica

Quanta attività aerobica svolgere complessivamente in una settimana?

Le attività aerobiche, definite anche di endurance, sono attività fisiche che servono a far muovere in modo ritmico i muscoli grandi per un periodo prolungato. Correre, camminare a passo sostenuto, andare in bicicletta, giocare a basket, ballare e nuotare sono tutti esempi di attività aerobiche. L'attività aerobica fa sì che la frequenza cardiaca aumenti in risposta alle esigenze dell'organismo. Con il tempo, un'attività aerobica regolare stimola il cuore e il sistema cardiovascolare rendendoli più sani e più forti. Qualsiasi tipo di attività aerobica può essere utile,

purché sia praticata abbastanza a lungo e con sufficiente intensità. Il tempo trascorso in attività di potenziamento muscolare non va considerato in relazione alle linee guida sull'attività aerobica. Al momento dell'applicazione di tali linee guida è importante considerare la quantità totale di attività, ma anche con quale frequenza, per quanto tempo e con quale intensità ci si esercita. Per un adulto, praticare ogni settimana l'equivalente di



150 minuti di attività aerobica ad intensità moderata significa godere di benefici sostanziali, tra i quali un minor rischio di morte prematura, cardiopatia coronarica, ictus, ipertensione, diabete di tipo 2 e depressione. 150 minuti alla settimana non sono tuttavia sufficienti per godere di tutti i possibili benefici dell'attività fisica.

Passare da 150 a 300 minuti (5 ore) alla settimana, infatti, significa ricavarne ulteriori benefici per la salute. Tra questi vanno citati un minor rischio di cancro al colon e al seno, oltre al vantaggio di evitare un aumento ponderale nocivo per la salute. Inoltre, passando da 150 a 300 minuti alla settimana, i benefici già riscontrabili con 150 minuti si fanno ancora più ampi. Ad esempio, una persona che si esercita per 300 minuti la settimana è soggetta ad un rischio ancora minore di cardiopatie o diabete di una che fa 150 minuti di attività.

I benefici continuano ad aumentare se si pratica ogni settimana più dell'equivalente di 300 minuti di attività aerobica ad intensità moderata. Ad esempio, una persona che si dedica all'attività fisica per 420 minuti (7 ore) la settimana presenta un rischio di morte prematura ancora inferiore di una che si esercita da 150 a 300 minuti la settimana.

Le attuali conoscenze scientifiche non permettono di identificare un limite massimo di attività totale oltre il quale non si hanno più ulteriori benefici. Quanti giorni la settimana e per quanto tempo?

L'attività aerobica dovrebbe essere distribuita preferibilmente nell'arco della settimana. Gli studi di ricerca concordano nell'affermare che l'attività svolta almeno 3 giorni la settimana ha effetti positivi sulla salute. Distribuire l'attività fisica su almeno 3 giorni la settimana può contribuire a ridurre il rischio di lesioni e ad evitare un eccessivo affaticamento. L'attività aerobica, sia ad intensità moderata che sostenuta, dovrebbe essere praticata in sessioni di almeno 10 minuti. È stato accertato che sessioni di questa durata migliorano la condizione cardiovascolare e alcuni fattori di rischio per la cardiopatia e il diabete di tipo 2.

Quanta attività di potenziamento muscolare svolgere complessivamente in una settimana?

Le attività di potenziamento muscolare forniscono ulteriori benefici non ottenibili con l'attività aerobica. Tra questi sono compresi una maggiore resistenza ossea e tonicità muscolare. Le attività di potenziamento possono anche essere di aiuto nel mantenere la massa muscolare durante un programma di dimagrimento. Questo tipo di attività fa sì che i muscoli siano soggetti ad un carico di lavoro maggiore di quello al quale sono abituati. Ciò significa che sovraccarica i muscoli. Il cosiddetto allenamento con sovraccarichi – compreso l'allenamento con i pesi – è un tipico esempio di attività di potenziamento muscolare. Altri esempi possono essere il lavoro con bande elastiche, la callistenia, che utilizza il peso stesso del corpo come resistenza (ad es. push-up, pull-up e sit-up), il trasporto di carichi pesanti e lavori di giardinaggio faticosi (come l'uso della vanga o della zappa). Le attività di potenziamento sono efficaci se comportano un livello di intensità o uno sforzo da moderato ad elevato e fanno lavorare i principali gruppi muscolari del corpo: le gambe, le anche, la schiena, il petto, l'addome, le spalle e le braccia. Le attività di potenziamento per tutti i principali gruppi muscolari devono essere eseguite almeno 2 volte la settimana.



Bibliografia

- Eny KM, et al. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics*. 2008 May 13;33(3):355-60.
- Talmud PJ, et al. Variants of ADRA2A are associated with fasting glucose, blood pressure, body mass index and type 2 diabetes risk: meta-analysis of four prospective studies. *Diabetologia*. Jul 2011; 54(7): 1710–1719.
- Bo S., et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1502-8.
- Saxena R., et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2890-5.
- Chen WM., et al. Variations in the G6PC2/ABCB11 genomic region are associated with fasting glucose levels. *J Clin Invest*. 2008 Jul;118(7):2620-8. doi: 10.1172/JCI34566.
- Rose CS., et al. A variant in the G6PC2/ABCB11 locus is associated with increased fasting plasma glucose, increased basal hepatic glucose production and increased insulin release after oral and intravenous glucose loads. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2122-9.
- Sparsø T., et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes*. 2009 Jun;58(6):1450-6.
- Sonestedt E., et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1418-25.

Metabolismo vitamina E

Introduzione

La vitamina E, nota anche come tocoferolo, è la più importante tra gli antiossidanti liposolubili. La sua azione istologica è dimostrata dal fatto che alcune persone, che hanno livelli bassi di vitamina E, sono più predisposti alle malattie croniche, mentre le persone con un livello di vitamina E superiore hanno meno problemi di salute e anche migliori capacità fisiche.

I ricercatori hanno iniziato a chiedersi perché ci sono diversi livelli di vitamina E tra le persone ed hanno in seguito scoperto che la ragione non è solo dovuta all' alimentazione.

La ricerca scientifica ha dimostrato che in presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5 aumenta il livello di vitamina E.

Le persone con una tale configurazione genetica hanno un livello più alto di vitamina E e necessitano di una minore assunzione giornaliera per uno stato ottimale.

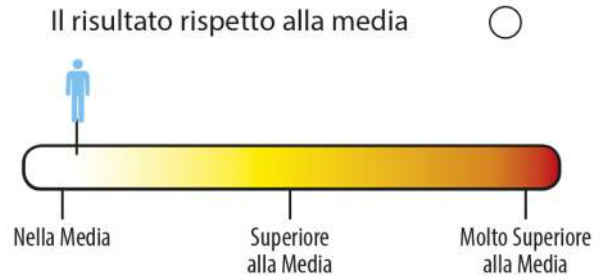
Le persone con una variante comune del gene APOA5 devono assumere alimenti con più vitamina E nella loro dieta, in modo da garantire uno stato ottimale.

La vitamina E è presente in natura in otto isoforme diverse, che differiscono per attività biologica. Il più attivo e anche la forma più comune di vitamina E presente nel nostro corpo è l'alfa-tocoferolo.

La forma sintetica dell' alfa-tocoferolo ha un potere nutriente dimezzato rispetto alla forma naturale.

Livello di suscettibilità 1

Il test indica che il corredo genetico analizzato determina un buon livello di vitamina E nel sangue.



Raccomandazioni

Il corredo genetico è favorevole. Pertanto ricordiamo che è importante non trascurare uno stile di vita alimentare bilanciato. Per chi pratica attività fisica o sportiva e pianifica sessioni o periodi con carichi più elevati è consigliabile scegliere alimenti più ricchi di vitamina E, come l'olio di germe di grano, mandorle, nocciole.

Parte della vitamina E si perde con la cottura dei cibi e la torrefazione, quindi sono da preferire i cibi freschi come le verdure fresche, noci, semi e oli di qualità.

Consigliamo di tenere i cibi al buio perché la vitamina E è sensibile alla luce. Quando si acquistano degli alimenti, leggere le etichette e controllare la quantità di Vitamina E presente nel cibo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs964184	G	GC
APOA5	rs12272004	A	AC
CYP4F2	rs2108622	T	CC
SCARB1	rs11057830	A	GG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Tra i sintomi che possono segnalare situazioni di carenza di vitamina E troviamo negli adulti senso di stanchezza e apatia, difficoltà di concentrazione, irritabilità, debolezza muscolare.



Cenni su meccanismi biologici / biochimici

La vitamina E è presente in natura in otto isoforme diverse, che differiscono per attività biologica. Il più attivo e anche la forma più comune di vitamina E presente nel nostro corpo è l'alfa-tocoferolo. La forma sintetica dell' alfa-tocoferolo ha un potere nutriente dimezzato rispetto alla forma naturale.



Bibliografia

Ferrucci et al. (2009) . Common variation in the beta-carotene 15,15' monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. Am J Hum Genet 84(2):123-33

Major et.al. (2011) . Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. (um MolGenet 20(19): 3876-3883.



Metabolismo vitamina F

Introduzione

La vitamina " F " è la più giovane delle vitamine, essendo stata individuata esattamente nel 1951; è formata da una miscela di acidi grassi essenziali (EFA) cosiddetti perchè non possono essere prodotti dagli esseri umani, prevalentemente acido linoleico (un Omega-6), acido alfa-linolenico (un Omega-3) e acido arachidonico (un Omega-6) che è il principale responsabile dell'attività biologica di questa vitamina.

Funzioni:

Mantiene fluida la membrana delle cellule, conserva l'elasticità delle pareti delle arterie, è necessaria per il corretto funzionamento degli organi (in particolare tiroide e surreni) , delle mucose e dei nervi; nutre la pelle rendendola morbida ed elastica, mantiene fluido il sangue; modula l'attività del sistema immunitario; può essere utile per prevenire i disturbi cardiaci e mantiene stabili i livelli di colesterolo e trigliceridi prevenendo la formazione di placche sulle pareti dei vasi sanguigni; può aiutare ad evitare l'aumento della pressione arteriosa; può favorire la riduzione del peso.

Dove si trova:

- olio di semi (in particolare di borragine, di girasole, di mais, di oliva, ribes nero);
- olio di fegato di pesce grasso;
- alghe marine;
- arachidi;
- noci;
- mandorle.

L'assunzione di acidi grassi dovrebbe comprendere acidi grassi essenziali nella misura di almeno l'1% delle calorie totali. Quando vi è una quantità sufficiente nell'alimentazione di acido linoleico, gli altri due acidi grassi essenziali possono essere sintetizzati da esso.

Livello di suscettibilità 1

Il test ha evidenziato un corredo genetico tale da trarre un naturale beneficio (effetto protettivo) in seguito all'assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 e Omega-3 nel tuo organismo.



Raccomandazioni

Si raccomanda, tuttavia, di seguire uno stile di vita sano che, oltre ad una regolare assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 ed Omega-3, include una regolare attività fisica leggera, l'eliminazione e la riduzione di alcuni fattori di rischio tra cui fumo di sigaretta, sedentarietà, stress, uso di bevande alcoliche, etc. Il rapporto tra Omega-6 ed Omega-3 di un individuo, probabilmente, dipende dal patrimonio genetico, dallo stato di salute, dall'età, dal sesso, dal peso, dalla dieta, dai farmaci (se si assumono); numerosi studi indicano che è auspicabile un rapporto inferiore a 5:1 mentre un rapporto prossimo a 2:1 si avvicinerebbe all'ideale.

Recenti ricerche sulle interazioni gene/nutriente hanno dimostrato che un rapporto inferiore a 5:1 può influenzare positivamente i geni che assicurano una protezione contro diverse malattie tra cui allergie, malattie infiammatorie e malattie del cuore. (Journal of Biological Chemistry, 5 giugno 2009).

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
C3	rs11569562	A	TC
C3	rs2250656	T	AG
FADS1/2	rs174546	C	TC
FADS2	rs498793	C	AG
PLA2G4	rs12746200	G	AA

Approfondimenti in caso di rischio aumentato

Premesso che un rischio aumentato è un indice relativo di poter incorrere in situazioni sfavorevoli, è bene fare alcune considerazioni.

Esiste una relazione tra geni e ambiente che può condizionare positivamente o negativamente l'esposizione a particolari condizioni ad es. un soggetto con un tale profilo genetico e comportamenti non conformi a quelli che sono gli standard per una vita sana è sicuramente maggiormente esposto rispetto ad un individuo che, seppur con le stesse caratteristiche genetiche, riduce i fattori di rischio ambientali attenendosi rigidamente a buone norme comportamentali.

I fattori più importanti sono: età, sesso, peso, dieta, abitudini al fumo, sedentarietà.

A tali individui, di comune accordo con il proprio medico di fiducia o consulente specialista, si consigliano ulteriori approfondimenti diagnostici che consistono nel monitoraggio dei livelli ematici di alcuni parametri quali colesterolo totale, trigliceridi, HDL (cosiddetto colesterolo buono), LDL (cosiddetto colesterolo cattivo), rapporto colesterolo tot./HDL, PCR (proteina C reattiva), omocisteina e livelli di Omega-3 Index (misura la concentrazione dei grassi insaturi nella membrana degli eritrociti).



Approfondimento: gli acidi grassi essenziali

L'acido linoleico (LA) un Omega-6 e l'acido alfa-linolenico (ALA) un Omega-3 sono considerati acidi grassi essenziali (EFA) perchè non possono essere sintetizzati dagli esseri umani. Gli acidi grassi a lunga catena della serie Omega-3, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) possono essere sintetizzati da ALA ma, a causa della bassa efficienza di conversione, si consiglia di ottenere EPA e DHA da altre fonti. Gli acidi grassi della serie Omega-3 ed Omega-6 sono importanti componenti strutturali delle membrane cellulari. Gli Omega-3 possono esercitare effetti antinfiammatori; infatti sono coinvolti nella sintesi delle prostaglandine che hanno un ruolo determinante nella regolazione del dolore e dell'infiammazione. In particolare gli acidi grassi della serie Omega-3: evitano l'accumulo dei grassi sulle pareti arteriose bloccando l'indurimento dei vasi; sostituendo i grassi saturi nella dieta con una miscela di Omega-3 ed Omega-6 si può avere un effetto benefico sul sistema cardiovascolare.

La ricerca scientifica suggerisce che maggiori assunzioni di acidi grassi Omega-3 nella dieta sarebbero associate ad una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari; Aumentare l'assunzione di EPA e DHA può essere utile nei soggetti con diabete tipo2, in particolare quelli con livelli elevati di trigliceridi; studi controllati randomizzati hanno trovato che la supplementazione con Omega-3 riduce la necessità di farmaci antinfiammatori in pazienti con artrite reumatoide.

Diversi studi clinici controllati hanno scoperto che, aumentando l'assunzione di ALA, sono diminuite le concentrazioni sieriche di PCR (proteina C reattiva) un marker d'infiammazione che è fortemente associato con il rischio di eventi cardiovascolari. (Eur J Clin Nutr. 2004)

Raccomandazioni:

L'American Heart Association raccomanda di mangiare almeno 2 porzioni di pesce a settimana (pesce azzuro), fonte naturale di Omega-3 (EPA+ DHA). Un aumento nella dieta di acidi grassi a lunga catena della serie Omega-3 potrebbe essere un coadiuvante nella strategia di prevenzione del cancro al seno (Diorio C., Dumas I., Relations of Omega-3 and Omega-6 intake with mammographic breast density. Cancer casuses control. 2014 jen 9).

In ogni caso, si ritiene che l'influenza dei geni sulla predisposizione a determinate patologie non è una condicio sine qua non alle avversità manifeste ma lo può diventare se alla base non vi è uno stile di vita sano; pertanto, si raccomanda sempre attenersi a quelle che sono le linee guida per vivere una vita qualitativamente accettabile.

Bibliografia

- Mayer B. et al .Association of the T8590C polymorphism of CYP4A11 with hypertension in the MONICA Augsburg echocardiographic substudy.Hypertension. 2005 Oct;46(4):766-71. Epub 2005 Sep 6.
- Phillips CM., et al.Complement component 3 polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of metabolic syndrome.Am J Clin Nutr. 2009 Dec;90(6):1665-73. doi: 10.3945/ajcn.2009.28101. Epub 2009 Oct 14
- Jacobsson JA., et al.Genetic variants near the MGAT1 gene are associated with body weight, BMI and fatty acid metabolism among adults and children.Int J Obes (Lond). 2012 Jan;36(1):119-29. doi: 10.1038/ijo.2011.11. Epub 2011 Feb 8.
- Phillips CM., et al. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. J Nutr. 2010 Feb;140(2):238-44
- Standl M., et al.FADS1 FADS2 gene cluster, PUFA intake and blood lipids in children: results from the GINplus and LISApplus studies.PLoS One. 2012;7(5):e37780. doi: 10.1371/journal.pone.0037780. Epub 2012 May 21.
- Brookes KJ, et al.Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorderBiol Psychiatry. 2006 Nov 15;60(10):1053-61. Epub 2006 Aug 7.
- Standl M., et al.FADS1 FADS2 gene cluster, PUFA intake and blood lipids in children: results from the GINplus and LISApplus studies.PLoS One. 2012;7(5):e37780. doi: 10.1371/journal.pone.0037780. Epub 2012 May 21.
- Jacobsson JA., et al.Genetic variants near the MGAT1 gene are associated with body weight, BMI and fatty acid metabolism among adults and children.Int J Obes (Lond). 2012 Jan;36(1):119-29. doi: 10.1038/ijo.2011.11. Epub 2011 Feb 8.
- Standl M., et al.FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINplus and LISApplus studies.Allergy. 2012 Jan;67(1):83-90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02708.x. Epub 2011 Sep 21
- Fradet V., et al. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk.Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2559-66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2503. Epub 2009
- Linda Shaeffer, et al.Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipidsHum Mol Genet. 2006 Jun 1;15(11):1745-56. Epub 2006 May 2.
- J. Hartiala, et al. Association of PLA2G4A with myocardial infarction is modulated by dietary PUFAs American Society for Nutrition 2012

Metabolismo vitamina B6 e D

Introduzione

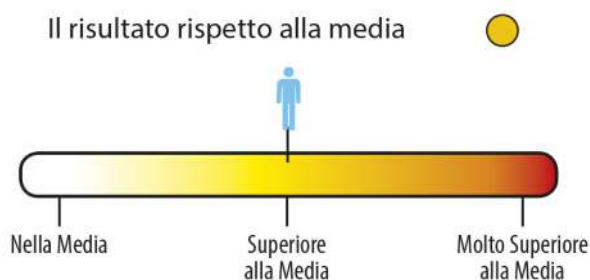
I micronutrienti, che comprendono le vitamine e i sali minerali, sono vitali per il mantenimento della salute. Sono elementi essenziali per il buon funzionamento dell'organismo; migliorano il benessere e prevengono molte malattie. Il loro fabbisogno giornaliero è determinato da numerosi fattori e tra questi anche dal nostro corredo genetico. I geni determinano quali e quante vitamine e sali minerali dobbiamo consumare per soddisfare il nostro fabbisogno. Le vitamine e i sali minerali si trovano normalmente nella varietà dei cibi che consumiamo.

Tuttavia, la loro assunzione può essere leggermente più difficile nei casi in cui la nostra dieta non sia varia e in età avanzata. In tali casi, gli integratori alimentari sono una buona opzione. In questo capitolo analizzeremo in base al corredo genetico quali sono i valori ottimali per l'organismo relativi al complesso vitaminico B6 e della vitamina D.



Livello di suscettibilità 2

Le analisi mostrano varianti genetiche lievemente sfavorevoli, di conseguenza l'attività di assorbimento della Vitamina B6 e D sarà lievemente ridotto.



Raccomandazioni

Raccomandiamo di controllare l'apporto giornaliero di vitamina D che deve essere pari a 5 mg di vitamina D al giorno.

Si consiglia di rispettare il fabbisogno di vitamina B6, che è di circa 1200 mg di vitamina B6 al giorno. Una buona quantità di vitamina D si trova nel latte lievito di birra, olio di pesce, sardine, salmone, tonno, fegato e nei prodotti caseari, ad esempio lo yoghurt e la ricotta. La vitamina B6 si trova nel lievito di birra, fegato, legumi, pesce, cereali integrali. La carne di tacchino è una fonte particolarmente ricca di questa vitamina come il tonno, il riso integrale e le nocciole. Oltre alla dieta, la vitamina D è positivamente influenzata dall'esposizione al sole.

Tuttavia è consigliabile non esagerare, è sufficiente una passeggiata all'aria aperta.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ALPL	rs4654748	C	CC
CYP2R1	rs10741657	G	GG
GC	rs2282679	G	CC

Approfondimenti

Vitamina B6

La carenza di vitamina B6 può compromettere ed incidere negativamente sulla prestazione sportiva, in quanto può essere causa di crampi muscolari. Un ottimale apporto favorisce il corretto funzionamento del sistema nervoso ed una buona salute della pelle ed un effetto positivo sul metabolismo dei grassi.

Vitamina D

La vitamina D è importante fisiologicamente, favorisce l'assorbimento del calcio dall'intestino nel sangue. La vitamina D permette al calcio di essere incorporato nelle ossa, ed è quindi uno dei fattori determinanti per conservare le ossa sane. Il livello di vitamina D dipende dalla nostra dieta e dall'esposizione al sole, nonché dal nostro corredo genetico. In uno studio recente, iniziato nel 2010, sono stati misurati i livelli di Vitamina D in 33.000 persone e diversi geni sono stati analizzati per la loro influenza sull'assorbimento della vitamina D. Sono stati identificati tre geni che hanno delle variazioni tra la popolazione e il livello di vitamina D.



La maggior influenza è dovuta al gene GC, e le persone che sono portatori di due varianti sfavorevoli hanno il livello di vitamina D inferiore del 20%. Insieme al gene GC vengono analizzati anche i geni DHCR7 e CYP2R1, in quanto sono ugualmente importanti per il livello della vitamina D. I tre geni menzionati sono compresi nelle nostre analisi e possiamo rilevare il reale livello di vitamina D determinato dal corredo genetico.

Magnesio e Vitamina D

Il magnesio influisce in modo particolare nell'attività della Vitamina D. Sufficienti livelli di magnesio nel sangue sono essenziali per trasformare la vitamina D nella sua forma attiva. Il magnesio svolge anche un ruolo importante per potenziare l'influenza della vitamina D sul sistema immunitario.

Bibliografia

- Thuesen et al. (2010) . Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *Br J Nutr* 103(8):1195-1204
- Tanaka T., et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet.* 2009 Apr;84(4):477-82.
- Wang TY., et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* Jul 17, 2010; 376(9736): 180–188
- Norat T., et al. Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):392-7.
- Barlassina C., et al. Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Hum Mol Genet.* 2007 Jul 1;16(13):1630-8.
- Newhouse et al. (2009) . Polymorphisms in the WNK1 gene are associated with blood pressure variation and urinary potassium excretion. *PLoS One* 4(4): e5003
- Ahn J., et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010 Jul 1;19(13):2739-45.
- Hazra A., et al. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1160-2.
- Hazra A., et al. Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway. *Hum Mol Genet.* Dec 1, 2009; 18(23): 4677–4687.

Metabolismo dell'acido folico

Introduzione

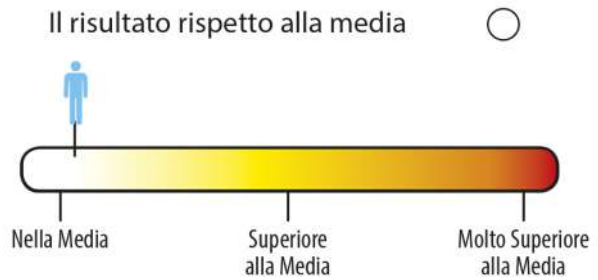
La vitamina B9, nota anche come folato, o acido folico, è una vitamina idrosolubile, fondamentale per un metabolismo adeguato (essa è un componente essenziale degli enzimi), per mantenere fluida la circolazione del sangue, la sintesi del DNA, ed è da considerarsi quindi un fattore importante che riduce il rischio di malattie cardiovascolari. Uno degli enzimi più noti e più importanti, che garantiscono un adeguato livello di vitamina B9, è l'MTHFR.

Possiamo individuare la presenza di una mutazione entro il gene che determina questo enzima. Questa situazione influenza in modo significativo il livello di vitamina B9, come è stato confermato da molti studi. L'enzima MTHFR è sensibile alla temperatura e quindi meno attivo nelle persone che sono portatori di una variante sfavorevole del gene, con un conseguente livello basso di vitamina B9. È stato scoperto che ogni variante sfavorevole del gene MTHFR riduce notevolmente il livello di vitamina B9. Nel caso in cui tu sia portatore di una delle varianti sfavorevoli del gene, si consiglia di regolare attentamente la tua dieta per ottenere una salute ottimale.



Livello di suscettibilità 1

Le analisi mostrano varianti favorevoli del gene MTHFR, di conseguenza l'attività enzimatica ed i livelli di vitamina B9 saranno tendenzialmente nella norma.



Raccomandazioni

In questo caso il tuo corredo genetico predispone un buon livello della vitamina B9. Se a seguito di approfondimenti si evidenziasse una carenza, un buon quantitativo di vitamina B9 si trova nelle verdure a foglia verde, lenticchie, frutta e lievito di birra. L'acido folico svolge un'importante ruolo nella maturazione dei globuli rossi, sintesi del DNA ed RNA. Una mancanza di tale vitamina può comportare ad una riduzione dei globuli rossi.

Qualora si evidenzino carenze ematiche di vitamina B9, si consiglia di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori e sintomi. In questo caso, scegliere cibi ad alto contenuto di vitamina B9, per compensare eventuali deficit.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CBS	rs2851391	T	TC
MTRR	rs162036	G	AG
MTRR	rs1801394	G	AA

Approfondimenti

La vitamina B9 è denominata anche Acido Folico. Il nome deriva della parola latina “folium” che significa foglia. Definizione appropriata in quanto la vitamina B9 si trova soprattutto nelle verdure a foglia verde. Il consumo di queste verdure e' altamente consigliabile perché il nostro corpo non può produrre autonomamente l'acido folico.



Bibliografia

De Bree A., et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):687-93. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):687-93.

Yazdanpanah et al. (2008) . Low dietary ribolavin but not folate predicts increased fracture risk in postmenopausal women homozygous for the MTHFR 677 T allele. *J Bone Miner Res* 23(1):86-94
Biomed Res Int. 2014;2014:560183. doi: 10.1155/2014/560183. Epub 2014 Jan 12. The effect of multiple single nucleotide polymorphisms in the folic acid pathway genes on homocysteine metabolism. Liang S1, Zhou Y2, Wang H3, Qian Y4, Ma D4, Tian W2, Persaud-Sharma V5, Yu C6, Ren Y1, Zhou S5, Li X7

BMC Med Genet. 2011 May 26;12:75. doi: 10.1186/1471-2350-12-75. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. Aneiros-Guerrero A1, Lendinez AM, Palomares AR, Perez-Nevot B, Aguado L, Mayor-Olea A, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A.

BMC Med Genet. 2009 Jun 3;10:49. doi: 10.1186/1471-2350-10-49. 118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects. Shaw GM1, Lu W, Zhu H, Yang W, Briggs FB, Carmichael SL, Barcellos LF, Lammer EJ, Finnell RH.

vitamins intake, DNA-methylation of One Carbon Metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: the EPICOR study. Fiorito G1, Guarrera S2, Valle C2, Ricceri F1, Russo A1, Grioni S3, Mattiello A4, Di Gaetano C1, Rosa F2, Modica F2, Iacoviello L5, Frasca G6, Tumino R6, Krogh V3, Panico S4, Vineis P7, Sacerdote C8, Matullo G9.

MTHFR2

Introduzione

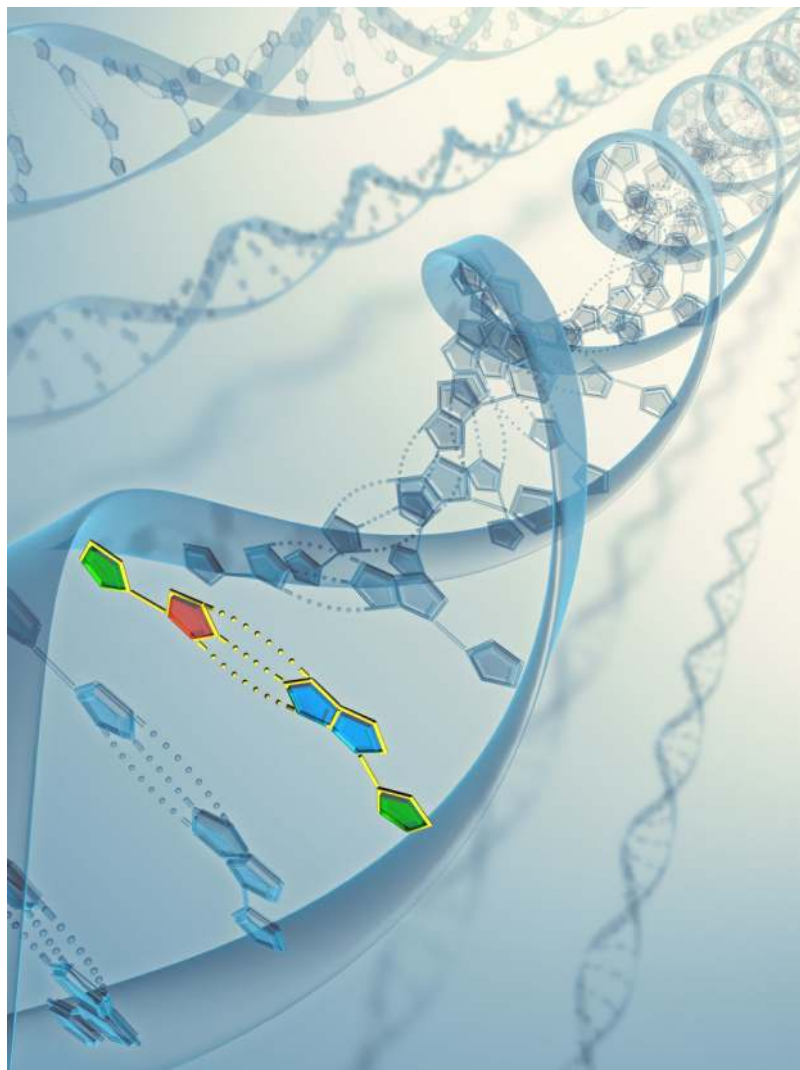
La MTHFR, ovvero un gene chiamato Metilentetraidrofolato, è la molecola in grado di effettuare la rimetilazione dell'omocisteina in metionina tramite l'utilizzo della vitamina B12. Questa molecola può subire delle mutazioni, anche importanti, con delle conseguenze per il nostro organismo e la nostra salute.

Tale conversione è un cambiamento metabolico importantissimo, perché quando questa sostanza si presenta in quantità elevate nel nostro sangue, possono aumentare i rischi di malattie cardiovascolari e tutte le patologie a lei connesse.

Le mutazioni genetiche di questo gene sono rarissime e si trasmettono in modalità recessiva, ovvero può manifestarsi quando il soggetto in questione è omozigote, invece quando è eterozigote si indica con il termine portatore sano.

Queste mutazioni sono le principali colpevoli della perdita della funzione dell'enzima MTHFR ed inoltre può essere la causa di picchi nel sangue di omocisteina, oltre a ridurre il quantitativo di acido folico nel plasma.

In Europa tale malattia è presente nella popolazione per il 3,5%, con la presenza nel 45% dei casi di eterozigoti, come abbiamo descritto sopra, i portatori sani, e di omozigoti che sono presenti nel 12%, ovvero soggetti che presentano la patologia.



Cosa provoca questa malattia

La mutazione del MTHFR è la maggiore responsabile di malattie importanti che si manifestano già nello sviluppo del feto, oppure possono comparire in età adulta.

Uno dei principali motivi, è l'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina e ad oggi sono conosciute circa 40 diverse mutazioni genetiche del MTHFR.

Il soggetto affetto da tale malattie non è in grado di mutare l'omocisteina in metionina, e per questo se ne riscontra un forte quantitativo nel sangue.

Spesso, in casi gravi, questa si può riscontrare anche nelle urine e la malattia prende il nome di omocisteinuria.

Un fisico affetto da aumento plasmatico di omocisteina è più propenso ad avere disturbi a livello cardiovascolare, con episodi di trombosi.

L'Anencefalia è un disturbo a carico del tubo neurale e tale malformazione inizia a manifestarsi già dalla nascita, per poi svilupparsi con la crescita fetale del cervello e del midollo osseo.

Questa malattia è una delle più comuni che si possono riscontrare in casi di mutazione del gene MTHFR, e nei soggetti che ne sono affetti si riscontrano alcune parti del cervello mancanti o malformate anche della scatola cranica.

La spina bifida è un'altra malattia imputabile a questo gene, e anch'essa si ricollega ad una malformazione a carico del tubo neurale. I soggetti affetti da questa grave malattia presentano le ossa della colonna vertebrale non totalmente chiuse nella parte che si trova in prossimità del midollo spinale, nella fase dello sviluppo.

Questo comporta una sporgenza del midollo spinale mediante un'apertura che si trova nella colonna vertebrale, e causa a sua volta seri danni alle terminazioni nervose.

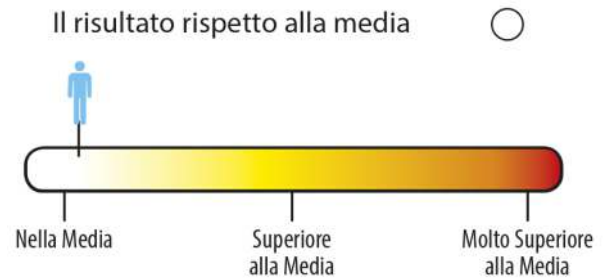
Tale problematica può manifestarsi anche in soggetti con carenza nutrizionale di folati, e questo è il motivo per cui si somministra, alla donna in gravidanza, l'acido folico sotto forma di integratore alimentare.

Oltre ai disturbi appena descritti, la mutazione del MTHFR può essere la causa di altre problematiche, come malattie cardiache, pressione arteriosa alta, ictus, aumento della pressione sanguigna durante la gravidanza, glaucoma, disturbi a carico della psiche ed anche cancro.

La mutazione del gene MTHFR, potrebbe essere inoltre la causa di un grave difetto che si presenta alla nascita, ovvero il labbro leporino, una spaccatura situata nella parte superiore del labbro con l'apertura del palato.

Pannello MTHFR2: Livello 1

Wild type (genotipo comune).



Pannello MTHFR2: Livello 1

Risultati delle analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MTHFR	rs1801131	G	AA

FADS e Acidi grassi polinsaturi

Introduzione

Il gene codifica per l'enzima acidi grassi desaturasi (FADS) che fa parte di un gruppo enzimatico che converte l'acido linoleico in acido arachidonico. Mutazioni su questo gene influenzano i livelli di acido arachidonico. L'acido arachidonico è un potente segnale cellulare che può essere convertito in una serie di eicosanoidi che possono promuovere l'infiammazione, inoltre può generare prodotti che se ossidati diventano importanti biomarkers per patologie croniche a livello coronarico.

References:

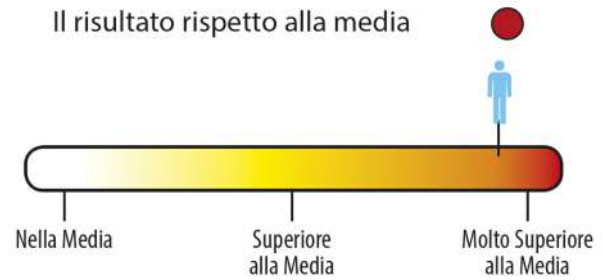
J Biol Chem. 2014 Aug 8;289(32):22482-9. doi: 10.1074/jbc.M114.579557. E pub 2014 Jun 24.

Relationship between a common variant in the fatty acid desaturase (FADS) cluster and eicosanoid generation in humans.

Hester AG¹, Murphy RC², Uhlson CJ², Ivester P³, Lee TC³, Sergeant S⁴, Miller LR⁵, Howard TD⁶, Mathias RA⁷, Chilton FH⁸.

Pannello FADS e Acidi grassi polinsaturi: Livello 3

E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).



Pannello FADS e Acidi grassi polinsaturi: Livello 3

Risultato dell'analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
FADS	rs174537	G	GG



Alopecia androgenetica

INTRODUZIONE

L'alopecia androgenetica è considerata una vera e propria patologia da alcuni medici e dalla maggior parte dei soggetti colpiti, da altri un normale processo di invecchiamento.

Sicuramente è un problema comune, che colpisce circa il 50% degli uomini, e forse altrettante donne, oltre i 40 anni. Esiste una predisposizione all'alopecia androgenetica determinata geneticamente, ma l'espressione è abbastanza variabile.

Sebbene donne e uomini abbiano presentazioni cliniche dell'alopecia androgenetica e potenziali incidenze dell'organismo molto diverse, i meccanismi cellulari sottostanti sono presumibilmente gli stessi.

Uomini

Negli uomini che sviluppano l'alopecia androgenetica, la caduta di capelli può iniziare in qualsiasi momento dopo la pubertà, quando i livelli sierici di androgeno salgono al di sopra dei bassi livelli osservabili nei giovani normali. Il primo cambiamento è di solito una recessione bitemporale, presente nel 96% dei maschi caucasici sessualmente maturi, compresi quegli uomini non destinati a progredire ulteriormente nella caduta di capelli (alopecia frontoparietale fisiologica maschile).

La recessione bitemporale, quindi, può dipendere da meccanismi differenti da quelli della tipica calvizie osservata nel vertice e nella parte superiore del cuoio capelluto.

Donne

La letteratura è piena di termini alternativi per l'alopecia androgenetica nelle donne, compresi alopecia di tipo femminile, alopecia androgenetica, calvizie comune femminile, e alopecia diffusa (ormonale).

La caduta di capelli nelle donne colpite da alopecia androgenetica è molto più probabile che si noti per la prima volta tra i trenta e i quaranta anni, rispetto ai venti-trenta anni negli uomini.

E' anche molto probabile che inizi in coincidenza di un cambiamento ormonale, ad esempio l'inizio o l'arresto nell'assunzione di pillole contraccettive, il periodo post-parto, il periodo post-pubercare, i periodi perimenopausali e postmenopausali. La recessione bitemporale avviene al momento della maturazione sessuale nell'80% delle donne come nella maggior parte degli uomini, ma è generalmente molto meno prominente nelle donne. La recessione bitemporale profonda nelle donne, come negli uomini, è più probabile che si associ con il più ovvio fenotipo maschile dell'alopecia androgenetica. In entrambi i sessi, l'area a rischio è l'intera parte superiore del cuoio capelluto, ma nelle donne c'è generalmente una diffusa diminuzione di densità in tutta l'area, rispetto allo schema visto negli uomini. Nel 5% circa delle donne con alopecia androgenetica, c'è

una diminuzione globale di densità di capelli nel cuoio capelluto, sebbene sia più prominente sulla sommità. Nelle donne con alopecia androgenetica, ci può essere una diminuzione triangolare della densità di capelli nell'area frontale, subito dietro una frangia frontale. Questa conservazione dell'attaccatura frontale è un'altra differenza fenotipica tra donne e uomini nell'alopecia androgenetica.

Morfologia

Nell'alopecia androgenetica i capelli diventano con il tempo progressivamente miniaturizzati, sia la papilla e le matrici, sia il fusto del capello risultante. Negli uomini con alopecia androgenetica, tutti i capelli nell'area colpita possono alla fine (ma non necessariamente) venire coinvolti nel processo e, con il tempo, l'intera regione può essere coperta con una sottile peluria. Dato che anche la produzione di pigmento termina con la progressiva miniaturizzazione, l'area può apparire calva molto prima che questa peluria che la copre sia infine persa. Con il tempo le aree coinvolte possono negli uomini diventare prive di capelli. Le donne, d'altronde, raramente diventano calve e, se ciò avviene, si dovrebbe pensare che abbiano uno stato iperandrogeno patologico sottostante. Il processo di miniaturizzazione nelle donne assume, generalmente, uno schema a mosaico nelle aree colpite, con una grandissima oscillazione nel diametro del capello, paragonato al normale, nelle aree colpite. Capelli terminali normali e spessi sono mescolati con capelli più sottili, di minor diametro che possono infine diventare peluria. Bisognerebbe ricordare che questa miniaturizzazione non avviene esclusivamente nella calvizie maschile. Nei primi giorni di vita del feto, la fronte è coperta da lunghi capelli lanuginosi come quelli sul cuoio capelluto, ma cominciano a miniaturizzarsi e a decadere dopo il quinto mese in utero. Nei bambini, si trova comunemente della peluria sul cuoio capelluto, nella pubertà raramente (probabilmente per la conversione in capelli terminali) quindi riappare dopo i vent'anni. Entrambi i sessi subiscono una progressiva miniaturizzazione ed una riduzione della densità di capelli terminali come normale effetto dell'età.

La Classificazione di Ludwig

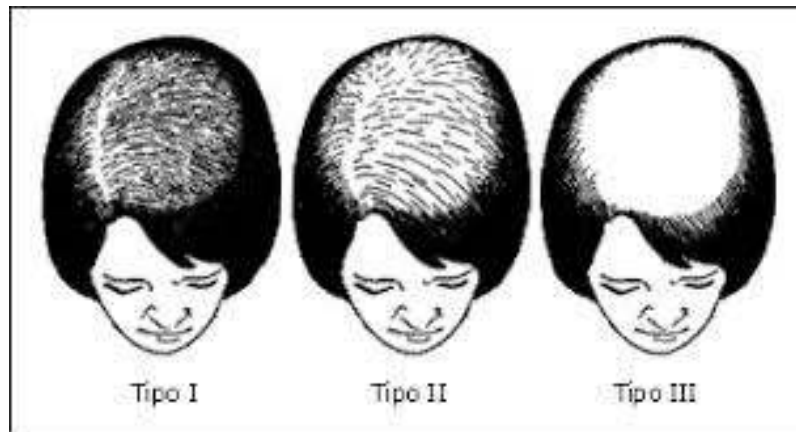
Classificazione della alopecia androgenetica femminile secondo Ludwig

Nella donna l'alopecia androgenetica è meno frequente rispetto al maschio ma sembra che negli ultimi decenni vi sia stato un aumento netto di incidenza.

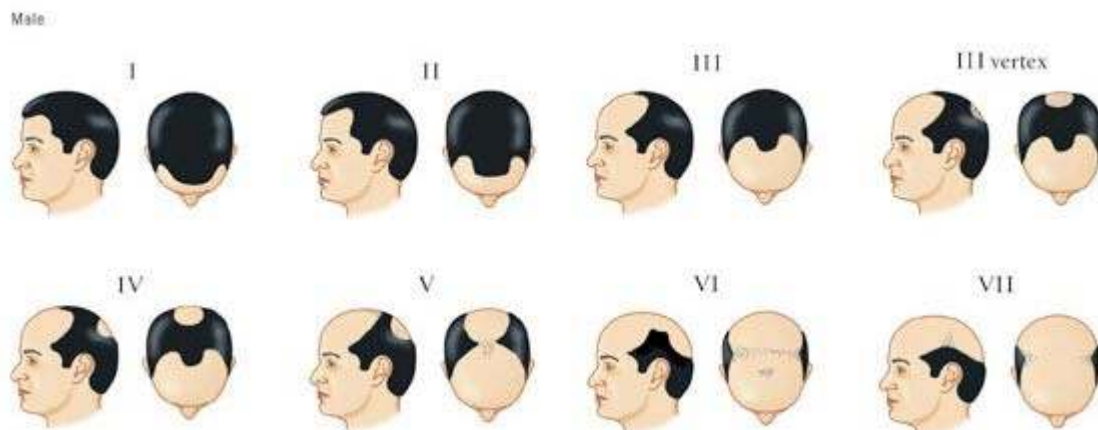
Clinicamente l'alopecia androgenetica femminile si manifesta spesso, secondo quanto descritto da Ludwig (1977), in tre stadi nei quali, progressivamente, l'area del vertice e in minor misura quella delle zone parietali, si diradano pur persistendo sempre una banda frontale di capelli, zona dove questi sono presumibilmente solo testosterone sensibili, (2-3 cm nello stadio I, 1 cm negli stadi II e III).

Nello stadio I l'area diradata ha un asse maggiore antero-posteriore e negli stadi II e III si allarga via via anche in senso latero-laterale. Anche nello stadio III tuttavia, a differenza del maschio, l'area non è mai completamente calva e persistono capelli "normali" insieme ai miniaturizzati. Nella donna l'alopecia androgenetica non inizia generalmente prima dei 30-40 anni di età e il diradamento prosegue lentamente fino alle età più avanzate.

Occorre anche tenere ben presente che, nella clinica, casi di calvizie maschile si presentano con aspetto "femminile" e che, anche se più raramente, può accadere il contrario; inoltre sono frequenti casi di alopecia androgenetica la cui evoluzione non può essere classificata né secondo Hamilton, né secondo Norwood né secondo Ludwig.



La Classificazione di Hamilton



Secondo la classificazione originale Hamilton (1951) si distinguono 5 stadi

stadio I: arretramento simmetrico fronto-temporale con eventuale e successivo arretramento della linea frontale; non rappresenta, come già riferito, un preludio obbligatorio alla calvizie;

stadio II: accentuazione dello stadio 1 con leggero arretramento della linea frontale e diradamento del vertice;

stadio III: le due zone alopeciche, anteriore e posteriore, tendono a confluire e persiste solo una stretta striscia di capelli;

stadio IV: alopecia definitiva fronto-parietale e del vertice con permanenza di una alta “corona” di capelli nella zona temporo-occipitale;

stadio V: come il 4 ma con “corona” residua di ridotte dimensioni.

Norwood ha, successivamente (1975), modificato gli stadi di Hamilton, proponendo una “scala” di 7 gradi, alcuni dei quali ulteriormente frazionati in modo da ottenere in tutto 12 possibilità:

stadio I: corrisponde al soggetto normale;

stadio II: corrisponde all’1 di Hamilton con solo arretramento fronto-temporale;

stadio IIa: come il 2 con associato arretramento della linea frontale;

stadio III: corrisponde sempre all’1 di Hamilton ma con arretramento fronto-temporale più accentuato;

stadio IIIa: come il 3 con associato arretramento della linea frontale;

stadio III vertex: al 3 o al 3a si associa diradamento della zona del vertice (corrisponde più o meno al 2 di Hamilton); stadio IV: rimane una larga striscia di capelli superstiti fra le zone alopeciche anteriore e posteriore (cioè uno stadio 3 di Hamilton poco accentuato)

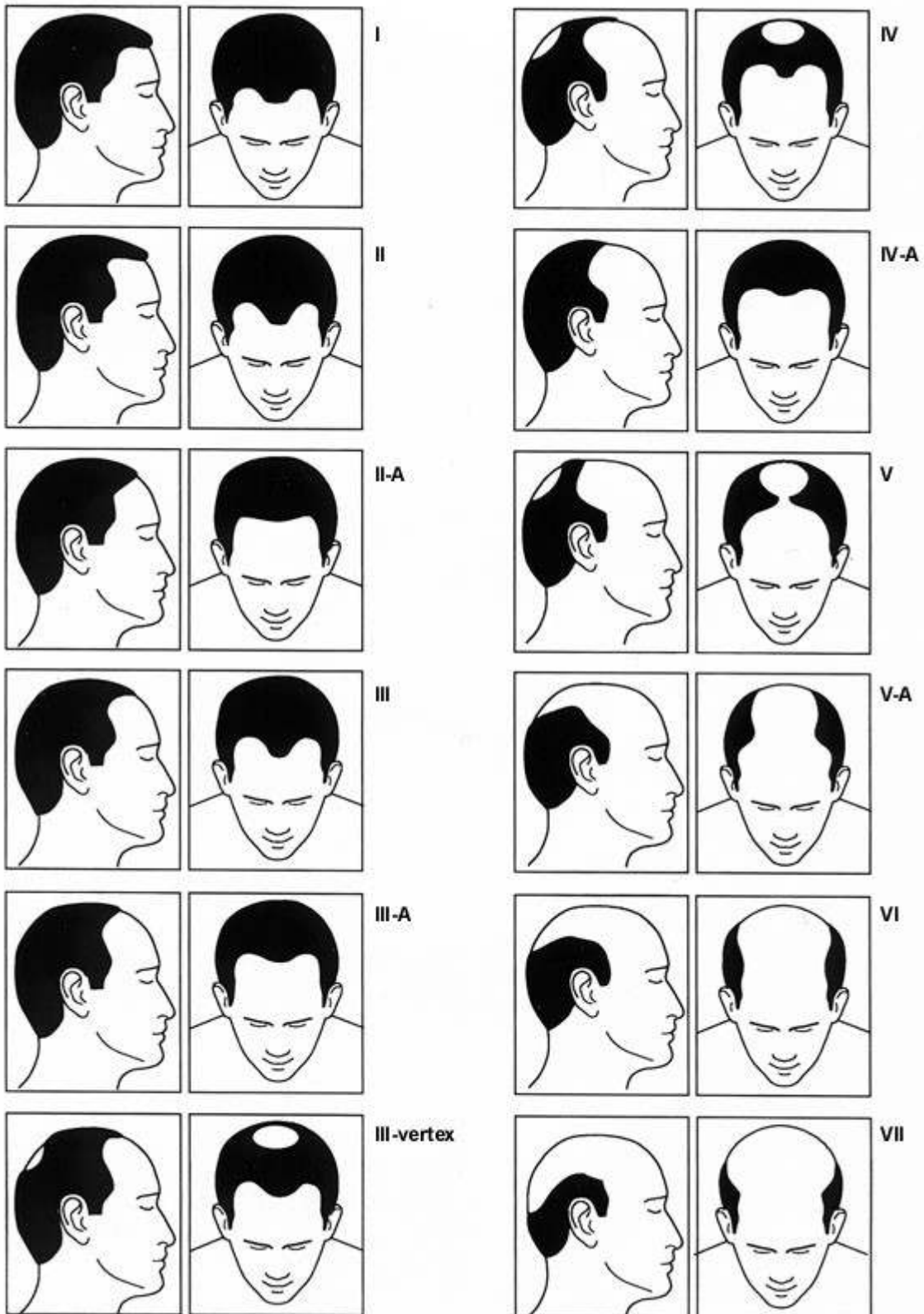
stadio IVa: notevole arretramento della linea di attaccatura anteriore che arriva grosso modo alla linea virtuale che congiunge la sommità delle due orecchie; la presenza di diradamento del vertice non è obbligatoria ma in ogni caso è assente la striscia di capelli superstiti;

stadio V: come il 4 più accentuato (corrisponde al 3 di Hamilton);

stadio Va: come il 4a più accentuato (corrisponde al 4 di Hamilton poco accentuato);

stadio VI: corrisponde al 4 di Hamilton;

stadio VII: corrisponde al 5 di Hamilton.



In pratica con questa scala, comunemente usata, si può cominciare a parlare di vera calvizie solo dallo stadio 3 vertex, perché gli stadi precedenti, presenti in molti uomini, non necessariamente progrediscono con il passare del tempo e preferiamo parlare di “alopecia fronto-parietale maschile fisiologica”.

Nel maschio la calvizie ad evoluzione rapida (che può cioè portare a stadi VI-VII) inizia in genere, come già detto, verso i 17-18 anni e si concretizza verso i 19-20 (il ragazzo tende ad incolpare di questo il servizio militare!, il basco, il casco da motocicletta etc); nei casi tipici e gravi già a 22-23 anni si raggiungono gli stadi V – VII di Norwood.

Occorre distinguere tuttavia una forma di calvizie ad evoluzione lenta che inizia verso i 27-35 anni in soggetti che già presentano uno stadio II o IIa e progredisce lentamente per decenni senza superare in genere lo stadio III vertex (nel 10-15% dei casi si arriva al IV o al V, sempre secondo la scala di Norwood).

Predisposizione alla calvizie

I Geni Analizzati e le loro funzionalità

CROMOSOMA	GENE	FUNZIONE
X	AR	Recettore per gli androgeni, varianti cromosomiche in questa regione sono fortemente associate all'alopecia androgenetica.
X	EDAR2	Recettore dell'ectodisplasia 2, implicato nella crescita dei capelli.
20	20p11	Polimorfismi nella regione 20p11 del cromosoma 10 sono stati associati all'alopecia androgenetica
7	HDAC9	L'istone deacetilasi 9 espresso nel follicolo umano, gioca un ruolo nella regolazione del segnale dell' AR.
2	HDAC4	L'istone deacetilasi 4 espresso nel follicolo umano, gioca un ruolo nella regolazione del segnale dell' AR.
2	WNT10A	Codifica per proteine di segnalazione, espresso durante la morfogenesi del capello ed è implicato nello sviluppo del follicolo e nel controllo del ciclo vitale del follicolo.

Livello 2

Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo



Livello 2

Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
20p11	rs1160312	A	AA
20p11	rs6047844	T	TT
AR	rs6152	G	AA
AR	rs6625163	G	GG
DEMO	rs2180439	C	TT
EDAR2	rs1385699	T	CC
HDAC4	rs9287638	A	AA
HDAC9	rs2073963	G	TG
HDAC9	rs2249817	G	GG

Bibliografia

Letteratura scientifica utilizzata

Brockschmidt FF., et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. *Br J Dermatol.* 2011 Dec;165(6):1293-302.

Ellis JA., et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet.* 2007 May;121(3-4):451-7.

Ellis JA., et al. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2001 Mar;116(3):452-5.

Heilmann S., et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013 Jun;133(6):1489-96.

Heilmann-Heimbach S., et al. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol.* 2016 Apr;25(4):251-7.

Hillmer AM., et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet.* 2005 Jul;77(1):140-8.

Hillmer AM., et al. Recent positive selection of a human androgen receptor/ectodysplasin A2 receptor haplotype and its relationship to male pattern baldness. *Hum Genet.* 2009 Aug;126(2):255-64.

Li R., et al. Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet.* 2012 May;8(5):e1002746.

Prodi DA., et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008 Sep;128(9):2268-70.

Richards JB., et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet.* 2008 Nov;40(11):1282-4.

Genome Wide Association Studies

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Ellis JA., et al. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. <i>J Invest Dermatol.</i> 2001 Mar;116(3):452-5.	2001	Caucasian	1	446	107	P < 5E-02
Hillmer AM., et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. <i>Am J Hum Genet.</i> 2005 Jul;77(1):140-8.	2005	Caucasian	34	391	345	P < 5E-02
Ellis JA., et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. <i>Hum Genet.</i> 2007 May;121(3-4):451-7.	2007	Caucasian	1	688	515	P < 5E-02
Prodi DA., et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. <i>J Invest Dermatol.</i> 2008 Sep;128(9):2268-70.	2008	Caucasian	7093	692	692	P < 5E-02
Richards JB., et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. <i>Nat Genet.</i> 2008 Nov;40(11):1282-4.	2008	Caucasian	500000	1338	1437	P< 10E-05
Brockschmidt FF., et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. <i>Br J Dermatol.</i> 2011 Dec;165(6):1293-302.	2011	Caucasian	560 387	581	617	P < 1E-07

Li R., et al. Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. PLoS Genet. 2012 May;8(5):e1002746.	2012	Caucasian	645	3891	8915	P < 5E-08
Heilmann S., et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. J Invest Dermatol. 2013 Jun;133(6):1489-96.	2013	Caucasian	24	2759	2661	P < 5E-08

ALOPECIA ANDROGENETICA IN LETTERATURA

Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: "Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth" Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Hamilton J.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" American J of Anatomy 1942; 71 :451.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: "Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution" Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: “DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia” J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: “The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man” J Clin Invest 1969; 48: 371.

Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: “Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth” Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Hamilton J.: “Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness” American J of Anatomy 1942; 71 :451.

Halprin K.M., Ohkawara A.: “Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis” J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: “Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution” Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: “Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro” J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: “Aromatization of androstenedione” J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: “Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs” J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: “Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs” J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: “DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia” J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: “The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man” J Clin Invest 1969; 48: 371.

Hamilton J.: “Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness” American J of Anatomy 1942; 71 :451. Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: “Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth”

Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: "Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution" Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: "DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia" J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: "The conversion of testosterone to 5 alpha androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man" J Clin Invest 1969; 48: 371.



Le dipendenze che influiscono sull'invecchiamento

In questo capitolo analizzeremo il grado di sensibilità genetica alla nicotina e all'alcol. Approfondiremo poi l'aspetto relativo al grado del tuo processo di invecchiamento rispetto alla media della popolazione e se l'analisi del tuo corredo genetico fornisce informazioni che indurrebbero gli opportuni cambiamenti dello stile di vita.

Che cosa significa "stile di vita"? Stile di vita è una definizione di stato descritta già nel 1929 da uno psicologo austriaco, Alfred Adler. È un modo per descrivere il nostro approccio alla vita e le nostre abitudini. Tutti sanno ormai che il fumo, il consumo di alcol, una dieta inadeguata e la mancanza di attività fisica sono caratteristiche di uno stile di vita non ottimale e sono la conseguenza di molti problemi di salute. Nel caso in cui tu sia un fumatore e propenso all'uso di alcolici, si consiglia di modificare preventivamente tali abitudini, poiché la possibilità che questi abitudini si trasformino in dipendenza è molto alta.



Dipendenza da alcol

Introduzione

La dipendenza da alcol è un grave problema sociale di salute. La dipendenza da alcol è spesso causa di problemi individuali, sia comportamentali sia psicologici.

La persona, anche se si rende conto che l'alcol gli sta causando problemi sia fisici che mentali, non riesce comunque a farne a meno.

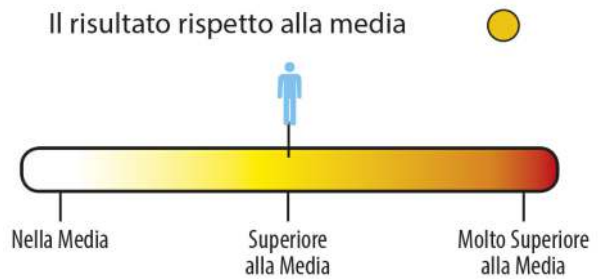
Studi recenti di familiarità e su fratelli gemelli omozigoti dimostrano come il corredo genetico influenzi la suscettibilità a sviluppare questa condizione. Si stima che circa il 65% della predisposizione alla dipendenza da alcol è genetica. A livello molecolare, l'origine della dipendenza da alcol è estremamente complessa, poiché il fenomeno è influenzato da diversi geni, ed ogni gene determina una sua influenza che produce quindi la marcata variabilità inter-individuale del fenomeno.

Abbiamo perciò preso in esame, nell'analisi personalizzata, i geni che sono stati confermati da molti studi come responsabili di una forte influenza sulla dipendenza da alcol.



Livello di suscettibilità 2

L'indagine genetica suggerisce una suscettibilità moderatamente aumentata a sviluppare dipendenza dall'alcol.



Raccomandazioni

In questo caso, anche se il rischio per la dipendenza da alcol è più elevato rispetto alla media, ciò non significa che si debba rinunciare a combatterla, la conseguenza è diventare alcolizzati.

La volontà e la determinazione sono fondamentali nel non consumare eccessivamente bevande alcoliche. In occasioni speciali, scegliere bevande analcoliche o a basso tasso alcolico. In tali occasioni ricordarsi che le sensazioni piacevoli dell'alcol scompaiono non appena si beve troppo. In caso di dipendenza da alcol, consigliamo di consultare il medico curante, che saprà consigliare per il meglio.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADH1BADH1C	rs1789891	A	CC
FAF1	rs3827730	C	TC
Intergenic	rs12388359	T	TT
Intergenic	rs36563	A	CC
OXTR	rs237899	A	AA
SGCG	rs4770403	A	GG
WDR7	rs17750015	C	TT

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della dipendenza da alcol:

Edenberg, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet.* 2006 May 1;15(9):1539-49.

Edwards AC, et al. Depressive symptoms and alcohol use are genetically and environmentally correlated across adolescence. *2011 Psychiatr Genet. Behav Genet.* 2011 Jul;41(4):476-87.

Frank J, et al. Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol.* 2012 Jan;17(1):171-80.

Koller, et al. Possible association between OPRM1 genetic variance at the 118 locus and alcohol dependence in a large treatment sample: relationship to alcohol dependence symptoms. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Jul;36(7):1230-6.

Kuo P. H., et al. Associations of glutamate decarboxylase genes with initial sensitivity and age-at-onset of alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Apr 1;101(1-2):80-7.

Landgren, et al. Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Dec;32(12):2054-61.

Le Strat, et al. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC.



Dipendenza da nicotina

Introduzione

Il fumo è ormai da anni dimostrato essere la causa di innumerevoli patologie mediche gravi, che possono anche essere associate a una morte prematura. È sufficiente ricordare che una persona ogni dieci (o la metà dei fumatori regolari in tutto il mondo), muore a causa delle conseguenze del fumo. Nonostante questo fatto, il fumo rimane un'abitudine molto frequente e sono ancora poche le persone che smettono definitivamente.

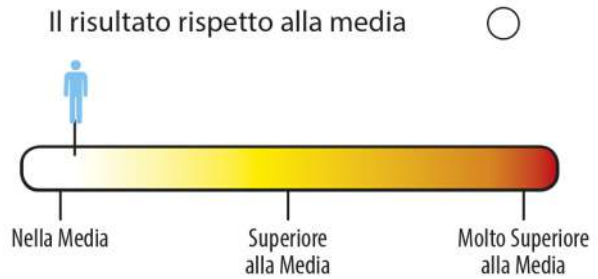
Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono meno del 5% le persone che hanno smesso di fumare senza alcun aiuto ed a distanza di un anno sono ancora non fumatori. Il fumo provoca dipendenza psicologica e la nicotina ne è il composto responsabile. Si lega a speciali recettori nel cervello, provocando apparentemente una sensazione di confortevole piacere. Questi recettori differiscono leggermente tra le persone e anche la dipendenza ed il rapporto con il fumo non è uguale per tutti. Questo è il motivo per cui alcune persone sono più dipendenti dalla nicotina rispetto ad altre.

I ricercatori hanno scoperto che una mutazione nel gene *CHRNA3* non influenza la decisione di iniziare a fumare, ma ne influenza la quantità e cioè il numero di sigarette fumate, provocando così una maggiore dipendenza dalla nicotina. Questo è il motivo per cui le persone con un *CHRNA3* gene mutato hanno più difficoltà a smettere di fumare.



Livello di suscettibilità 1

L'indagine del corredo genetico mostra due varianti favorevoli del gene **CHRNA3**, condizione che determina un basso livello di suscettibilità a sviluppare dipendenza da nicotina.



Raccomandazioni

Circa il 38% della popolazione possiede questa stessa configurazione genetica.

Se non si è un fumatore, esiste una scarsa possibilità che si possa diventare dipendente dalla nicotina, questo comunque non è un buon motivo per iniziare a fumare.

Nel caso in cui si fosse un fumatore, sarà più facile smettere rispetto alle persone con un corredo genetico sfavorevole.

Tuttavia è utile cercare di seguire i nostri consigli. Non consolarsi pensando che una sigaretta non faccia male. Fumare ha tra l'altro, un effetto sfavorevole sul livello di colesterolo HDL e provoca un aumento della formazione di radicali liberi. L'esistenza di troppi radicali liberi nel corpo, provoca un attacco ed un danneggiamento delle cellule sane.

Fumare sigarette per te non è piacevole. Cercare se possibile di non abbinare il fumo con il caffè. Soggiornare all'aperto il più spesso possibile, ed evitare i luoghi dove è permesso fumare.

Chi ha utilizzato questi accorgimenti, ha trovato un'ulteriore motivazione per smettere di fumare.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CHRNA3	rs1051730	T	TT

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della dipendenza da nicotina:

Bierut LJ, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 2008 Sep;165(9):1163-71.

Bierut, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet*. 2007 Jan 1;16(1):24-35.

Chen X, et al. Variants in nicotinic acetylcholine receptors $\alpha 5$ and $\alpha 3$ increase risks to nicotine dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 October 5; 150B(7): 926–933.

Laucht M., et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Jun;47(6):673-81.

Munafò, et al. Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and objective measures of tobacco exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2012 May 16;104(10):740-8.

Saccone F., et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2007 January 1; 16(1): 36–49.

Saccone L., et al. Multiple Distinct Risk Loci for Nicotine Dependence Identified by Dense Coverage of the Complete Family of Nicotinic Receptor Subunit (CHRN) Genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 June 5; 150B(4): 453–466.

Stevens L., et al. Nicotinic Receptor Gene Variants Influence Susceptibility to Heavy Smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 December ; 17(12): 3517–3525.

Zhang, et al. The mu-opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Brain Funct*. 2006 Aug 4;2:28. 6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Jan;32(1):27-35.

Seneviratne C., et al. Characterization of a functional polymorphism in the 3'UTR of SLC6A4 and its association with drinking intensity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 February ; 33(2): 332–339.

Treutlein J., et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):773-84.

Van den Wildenberg, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jan;31(1):1-10.

Wang JC., et al. Genetic variation in the CHRNA5 gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. *Mol Psychiatry*. 2009 14, 501–510.



Metabolismo energetico e funzione insulinica

Il metabolismo dei nutrienti che forniscono energia (zuccheri e grassi) è finemente regolato da una serie di ormoni. Tra questi, l'insulina è deputata a favorirne la captazione e utilizzo nei vari tessuti a seguito della loro assunzione alimentare e dall'assorbimento intestinale, partecipando anche ai processi di regolazione delle riserve energetiche, sia nel digiuno a breve che a medio-lungo termine, attraverso il controllo del metabolismo lipidico a livello delle lipoproteine e del tessuto adiposo.

La funzione insulinica quindi detta la capacità di utilizzare in modo corretto i nutrienti e le riserve energetiche; questa funzione perde di efficacia con l'età. Il fenomeno che ne consegue prende il nome di resistenza insulinica, e si manifesta con patologie molto comuni e di vario grado di severità: tra queste, la più comune è il diabete di tipo 2. Altri fenomeni interessano il quadro lipidico, producendo un aumento dei livelli circolanti di trigliceridi (ipertrigliceridemia) e un alterato rapporto tra livelli di lipoproteine ricche in colesterolo, come HDL e LDL.

Concorrono a questo processo d'invecchiamento metabolico sia fattori ambientali (essenzialmente legati a stili di vita scorretti) che genetici, che determinano la marcata familiarità di queste manifestazioni cliniche.

I polimorfismi genici studiati nel nostro pannello definiscono uno strumento d'indagine predittiva utile nella verifica della suscettibilità a sviluppare fenomeni di insulino-resistenza.

Lo strumento nutrigenomico va applicato nel contesto di una più ampia valutazione clinica del rischio metabolico, con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita. Il test di suscettibilità genetica è quindi un prezioso ausilio alla stesura di protocolli personalizzati di protezione della salute e prevenzione delle patologie; nelle mani dello specialista, questo strumento può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico di soggetti a rischio o sofferenti di patologie metaboliche associate a insulino-resistenza.

Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2

Introduzione

Tra le patologie associate all'invecchiamento, il diabete mellito è tra le più gravi e diffuse a livello globale.

La patologia diabetica è la manifestazione clinica più grave che consegue al difetto metabolico prodotto da un errato funzionamento o dalla mancata secrezione dell'ormone insulina.

La principale conseguenza del difetto di funzionamento o dei livelli di insulina è il mancato controllo della glicemia, ed eventualmente della lipemia (livelli dei lipidi nel sangue), sia a digiuno che dopo un pasto. Il diabete di tipo 2 (DT2), detto anche diabete dell'adulto, è di gran lunga la forma più comune di diabete (oltre il 90% dei casi).

È una patologia dell'invecchiamento che solitamente si manifesta nella seconda metà dell'arco di vita, anche se sono in aumento i casi di questa forma di diabete in giovane età. Questa malattia metabolica, assieme ad altre ad essa correlate, quali l'obesità, mostra la sua massima diffusione nei paesi ricchi, e un trend in crescita nei paesi in via di sviluppo, andando così a definire una relazione diretta con gli stili di vita, ed in particolare con malnutrizione per eccesso e sedentarietà.

L'alterazione della glicemia a digiuno (o IFG, dall'inglese "Impaired Fasting Glucose") potrebbe essere considerata la via d'ingresso del DT2, e pertanto va diagnosticata e affrontata in maniera tempestiva: viene infatti descritta anche col termine di pre-diabete. In genere la IFG risponde in modo molto efficace agli interventi di prevenzione basati sulla correzione degli stili di vita.

Se opportunamente affrontata, può ritardare o addirittura, in alcuni casi, bloccare il progresso della malattia metabolica verso fasi successive e più severe. Le prove funzionali e diagnostiche, discusse nei prossimi paragrafi, permettono di identificare e seguire queste fasi della malattia attraverso gli stadi di alterata tolleranza glucidica (o IGT, dall'inglese "impaired glucose tolerance") e diabete mellito franco.

Le conseguenze cliniche più gravi del DT2 sono un aumento dell'incidenza di malattie cardio-cerebro-vascolari, quali infarto del miocardio e ictus (o emorragia cerebrale).

Sono particolarmente gravi anche i rischi di sviluppare danni a livello renale (nefropatia diabetica) e dell'apparato visivo (retinopatia e cataratta diabetica). Sindrome metabolica.

La resistenza dei vari organi alla funzione insulinica produce numerosi sintomi clinici, alcuni dei quali sono particolarmente gravi. In un'ampia fetta della popolazione, soprattutto maschile, e in

modo età-dipendente, questi sintomi si manifestano in maniera concomitante, a produrre un quadro clinico complesso, conosciuto col termine di sindrome metabolica (SM). Questo include IFG, dislipidemie, e in particolare ipertrigliceridemia e un alterato rapporto tra colesterolo totale e HDL, ipertensione e sovrappeso-obesità con un caratteristico accumulo di grasso pannicolare addominale e viscerale, e segni biochimici secondari quali ad esempio un aumento dei livelli di acido urico e la presenza di microalbuminuria.

La presenza, in associazione, di due o più di questi sintomi è usata come criterio diagnostico di SM (comunicazione ufficiale della “International Diabetes Federation”, 2005). Quest’associazione sottende a una relazione di causa-effetto tra resistenza insulinica e alterazioni metaboliche e funzionali di vari organi e tessuti, in cui l’insulina esercita direttamente o indirettamente le sue funzioni regolatorie.

In accordo con quanto si verifica nel DT2, l’ultima e più grave conseguenza della SM è l’aumento del rischio cardio-cerebro-vascolare, e in particolare di sviluppare infarto del miocardio e ictus (una delle forme più severe di ischemia cerebrale). I singoli sintomi ed eventi clinici che si manifestano in corso di SM richiedono specifici interventi di prevenzione e terapeutici. Difetti del metabolismo energetico: alterata glicemia a digiuno, intolleranza al glucosio e diabete mellito.

Livello di suscettibilità 2

Si rileva una moderata suscettibilità genetica a sviluppare resistenza insulinica e disordini del metabolismo energetico (tra il 25° e 50° percentile della popolazione a rischio o malata).



Raccomandazioni

Il profilo di poliformismi rilevato consiglia di prestare un livello di attenzione molto elevato ai fattori di rischio ambientale associati allo sviluppo di insulino-resistenza e disordini del metabolismo.

Si raccomanda di verificare, mediante un consulto specialistico, lo stato di salute, e di impostare un'opportuna strategia di prevenzione basata sull'anamnesi generale, e in particolare sugli stili di vita (abitudine al fumo, alimentazione e attività fisica). Se necessario, il controllo del peso corporeo e dei principali parametri ematochimici associati al rischio metabolico è un obiettivo da raggiungere a breve-medio termine (6 mesi), verificando progressi e condizioni generali di salute mediante consulto medico e opportune verifiche cliniche e di laboratorio. Controllare l'assunzione calorica e delle principali classi di macronutrienti (quantità e qualità) in modo attento assieme a uno specialista esperto in nutrizione e pianificazione alimentare.

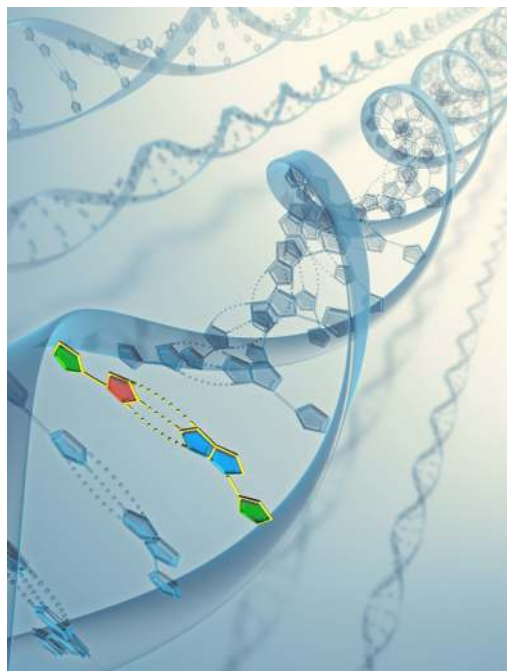
Lo specialista verificherà la somma delle calorie assunte in un pasto con i vari alimenti distribuendole per classi di nutrienti e nei pasti della giornata. In linea generale, si raccomanda di limitare l'uso di alimenti con elevato carico glicemico e densità calorica. Tra questi si raccomanda di fare particolare attenzione a cibi ricchi in zuccheri raffinati quali: dolci, bibite e succhi di frutta zuccherati, e comunque ricchi in carboidrati come prodotti da forno (pani e pizze, brioche, torte, ecc., ma anche pasta), patate, riso e mais. Tutti questi alimenti vanno consumati in piccole porzioni e in proporzioni ben definite rispetto al totale delle calorie che si possono assumere nel pasto. Evitare in genere tutti quegli alimenti e condimenti pronti e particolarmente elaborati di cui non è ben definibile la composizione e la presenza di ingredienti di buona qualità e freschi, questi alimenti rientrano a pieno titolo nella classe del "junk food". Limitare anche l'assunzione di cibi ricchi in grassi e in particolare in quelli di origine animale. Preferire frutta e verdura fresche e di stagione che vanno consumate in tutti i pasti della giornata (3 principali + 2 spuntini), e controllando ancora una volta con attenzione le calorie che si assumono anche con questo tipo di alimenti. In ogni caso è opportuno adottare un programma di attività fisica regolare e commisurato alle proprie caratteristiche fisiche, propensioni e stato di salute.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADAMTS9	rs4607103	C	CC
ADCY5	rs11708067	A	AA
C14orf70	rs730570	G	AA
CDC123/CAMK1D	rs10906115	A	AG
CDKAL1	rs10440833	A	AT
CDKAL1	rs10946398	C	AA
CDKAL1	rs4712523	G	AA
CDKAL1	rs4712524	G	AA
CDKAL1	rs7754840	C	GG
CDKAL1	rs7756992	G	AA
CDKAL1	rs9465871	C	TT
CDKN2A/CDKN2B	rs1333051	A	AA
CDKN2A/CDKN2B	rs7020996	C	CC
CHCHD9	rs13292136	C	CC
DCD	rs1153188	A	AT
DUSP9	rs5945326	A	AA
FTO	rs8050136	A	CC
FTO	rs9939609	A	AA
HMGA2	rs1531343	C	GG
HNF1A	rs7305618	C	TC
HNF1A	rs7957197	T	AA
IGF2BP2	rs1470579	C	AC
IGF2BP2	rs4402960	T	TT
IGF2BP2	rs6769511	C	TC
Intergenic	rs9300039	C	CC

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IRS1	rs7578326	A	AA
JAZF1	rs849134	A	AG
KCNJ11	rs5215	C	TC
KCNJ11	rs5219	T	TC
KCNQ1	rs2237892	C	CC
LOC64673IRS1	rs2943641	C	TC
MTNR1B	rs1387153	T	CC
NR	rs358806	C	AC
NR	rs7659604	T	CC
PRC1	rs8042680	A	AC
PTPRD	rs17584499	T	CC
SLC30A8	rs3802177	G	TT
SYN2/PPARG	rs17036101	G	GG
TCF7L2	rs4506565	T	AA
TCF7L2	rs7901695	C	TT
TCF7L2	rs7903146	T	TC
THADA	rs7578597	T	TT
TSPAN8/LGR5	rs7961581	C	TC
VEGFA	rs9472138	T	CC
ZFAND6	rs11634397	G	AG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Approccio diagnostico alle alterazioni del metabolismo degli zuccheri e della funzione insulinica. La patologia diabetica è una forma di intolleranza agli zuccheri (o glucidica), la cui manifestazione



clinica più precoce coincide con un'alterazione del controllo glicemico, ovvero dei livelli di glucosio misurabili nel sangue. Le cause di diabete mellito sono essenzialmente legate a:

- 1 - una ridotta risposta dei tessuti all'insulina
- 2 - una ridotta o eventualmente assente secrezione dell'ormone insulina.

Questi due casi distinguono le forme del DT2 da altre forme di diabete quali il diabete di tipo 1, anche detto diabete giovanile o insulino-dipendente (vedi sotto). L'insulino-resistenza, e quindi il DT2, mostra una marcata familiarità (descritta più in dettaglio nel paragrafo sui meccanismi biologici e molecolari) e insorge nell'adulto (> 40 anni) e preferenzialmente in tarda età, con una prevalenza più alta nei maschi

rispetto alle femmine e in associazione ad altri tratti fenotipici, quali ad esempio sovrappeso e obesità (addominale/ viscerale).

Altre forme di DM oltre al DT2

Diabete di tipo 1

È una malattia auto-immune che insorge in età giovanile per distruzione delle cellule secernenti insulina nel pancreas endocrino. Produce una progressiva riduzione nella produzione dell'ormone, e nelle fasi avanzate di malattia richiede terapia insulinica.

Diabete gestazionale

È in genere una forma di insulino-resistenza associata alla gravidanza (≈ 10% di prevalenza, in genere con esito benigno per la gestante ma rischi per il feto).

MODYs

Presenta i tratti clinici del diabete dell'adulto, ma si manifesta in soggetti giovani e non obesi (comprende alcune forme genetiche: si conoscono 6 loci con altrettante mutazioni che riducono la produzione di insulina); aspetti caratterizzanti:

1. notevole storia familiare di diabete nelle tre generazioni;
2. presentazione clinica in giovane età;
3. assenza di obesità.

Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza

La misurazione della glicemia è uno strumento clinico essenziale, sia nello screening metabolico della popolazione sana sia nella diagnostica e monitoraggio delle fasi precoci e più avanzate di malattia. Nelle indagini di routine, la valutazione viene svolta a digiuno; nelle prove funzionali e diagnostiche la valutazione glicemica viene svolta dopo somministrazione (o carico) orale di glucosio (1 g/kg peso corporeo), a simulare l'effetto di un pasto sulla risposta insulinica (test da carico o della tolleranza al glucosio).

Questo tipo di indagine determina quindi l'attività dell'ormone misurandone l'effetto ipoglicemizzante nel tempo. Se a questo test funzionale corrisponde una risposta alterata (curva glicemica spostata verso l'alto e per un tempo più lungo della norma), si stabilisce una prima diagnosi di alterata tolleranza glucidica (o IGT, dall'inglese "impaired glucose tolerance"), che se confermata da ulteriori verifiche cliniche, porta alla diagnosi franca di diabete. Altre prove funzionali utili a saggiare la sensibilità insulinica prevedono verifiche del controllo glicemico del tempo, con o senza carico glucidico in associazione a infusione di insulina. Nella valutazione del rischio e nella diagnosi di insulinoresistenza si deve tener conto che questa evolve molto lentamente e in maniera subdola.

Si passa, infatti, da una fase asintomatica, e quindi nascosta, a stadi di pre-diabete (con moderata alterazione della glicemia a digiuno, o IFG, ovvero tra i 115 e i 126 mg/dl) e diabete conclamato (alterazione franca della glicemia a digiuno, che supera stabilmente i valori di 126 mg/dl, e alterata risposta al test da carico, che porta a un picco glicemico superiore ai 180 mg/dl e ad una mancata normalizzazione glicemica dopo 2 ore), in periodi che possono essere di varia durata.

Altri test di rilevanza diagnostica nel monitoraggio clinico del soggetto affetto da DT2 includono la misurazione dei livelli di glucosio nelle urine (glicosuria), i corpi chetonici ematici e urinari, l'emoglobina glicata (HbA1c)- un parametro di laboratorio utile soprattutto nelle verifiche di risposta agli interventi terapeutici e alimentari - il quadro lipidico plasmatico, la microalbuminuria e l'uricemia. Test specialistici possono essere condotti per verificare marcatori biochimici del rischio cardiovascolare, che includono indici di infiammazione e attivazione leucocitaria e vascolare, e di danno ossidativo e glicazione delle proteine sieriche. Questi test vanno svolti nell'ambito di indagini cliniche più ampie che includono valutazioni antropometriche, metaboliche e funzionali dell'organo adiposo, muscolare ed epatico, anamnesi delle complicanze a livello vascolare (micro e macrocircolo), renale, oculistico e neurologico.

Strumenti diagnostici per le alterazioni del metabolismo glucidico: diagnosi differenziale tra diabete mellito (DM) o diabete di tipo 2 e forme associate

Condizioni	2hr-PPG	Glicemia a digiuno	% HbA1c
mmol/l (mg/dl)	mmol/l (mg/dl)		
Normale	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<6.0
Alterata glicemia a digiuno (IFG)	-	6.1 - 7.0 (110 - 126)	6.0-6.4
Alterata tolleranza al glucosio (IGT)	7.8 - 11.1 (140 - 200)	-	
Diabete mellito	≥11.1 (≥200)/td>	≥7.0 (≥126)	≥6.5

2hr-PPG = 2 ore dopo l'assunzione di un pasto Per confermare un sospetto clinico di DM è necessario che sia soddisfatto uno dei seguenti criteri, varati dall'OMS:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (o 7 mmol/l)
- (2 hr-PPG) glicemia plasmatica rilevata 2 ore dopo la somministrazione orale di 75g di glucosio ≥ 200 mg/dl (o 11,1 mmol/l) (Test di tolleranza al glucosio)

Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari

Numerosi studi hanno dimostrato come la patogenesi dell'insulino-resistenza sia caratterizzata da un'ampia interazione tra geni e ambiente. L'azione dei fattori di rischio ambientali si somma quindi a quella di tratti genetici predisponenti lo sviluppo della malattia, che dettano caratteristicamente nella discendenza di soggetti diabetici un aumento del rischio di sviluppare la malattia (familiarità per il DT2). La familiarità per il DT2 si manifesta attraverso la trasmissione di più tratti genetici sfavorevoli che variano nei gruppi parentali; la rilevanza di questa trasmissibilità la si può stimare con una certa attendibilità nei gemelli omozigotici. In questi, la presenza dello stesso patrimonio genetico fa sì che la patologia si manifesti con una concordanza del 90%. Il ristagno di suscettibilità nei gruppi familiari e l'ovvia trasmissibilità verticale tra generazioni parentali offrono uno strumento di studio importante delle determinanti geniche dei processi di invecchiamento metabolico.

Nel genoma sono stati identificati numerosi tratti che associano con una suscettibilità individuale a manifestare insulino-resistenza, ma questo grado di conoscenza è ancora largamente insufficiente a definire strumenti diagnostici e di intervento efficaci. Questa complessità dei meccanismi molecolari produce una marcata individualità genomica che sottende fenotipi a rischio e patologici dell'ambito metabolico e dell'insulino-resistenza: questa potrebbe spiegare almeno in parte le differenze inter e intra-individuali che soggetti insulino-resistenti manifestano nella risposta metabolica. In questo ambito, rivestono particolare rilevanza gli interventi su abitudini alimentari e attività fisica, che rappresentano fattori di rischio modificabili, e quindi utili a impostare protocolli di protezione e prevenzione nella popolazione generale, e tanto più nei casi in cui sia identificata un'aumentata suscettibilità genetica. Le cause ambientali, e soprattutto quelle legate agli stili di vita, sembrano agire molto precocemente durante l'esistenza di un individuo, e probabilmente già in ambito uterino.

Recenti studi suggeriscono che alcune di queste cause (ad esempio l'abitudine al fumo di tabacco) possono agire anche attraverso le generazioni parentali, tramite meccanismi (epigenetici) che agiscono sui genitori per produrre caratteri trasferibili, attraverso le cellule riproduttive, ai figli, e quindi ai nipoti, i quali possono presentare un aumento del rischio di ammalarsi (ipotesi epigenetica del DT2). Gli sviluppi della ricerca in campo genomico sono quindi tesi a fornire strumenti sempre più potenti e personalizzati di predizione e diagnosi del rischio, e di intervento terapeutico.

Bibliografia

1. Emilsson V, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature*. 2008;452(7186):423-8.
2. S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta*. 1821 (2012) 819–825
3. J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.
4. G. Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare. In: *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie*. Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009.
5. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia (PDF) 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition-and-diagnosis-of-diabetes_new.pdf
6. Vijan, S. Type 2 diabetes.. *Annals of internal medicine* 152 (5): ITC31-15; 2010
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2009)
8. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO report 2011. (http://www.who.int/entity/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

- Kho AN, et al. Use of diverse electronic medical record systems to identify genetic risk for type 2 diabetes within a genome-wide association study. *JAm Med Inform Assoc*. 2012 Mar-Apr;19(2):212-8
- Palmer ND, et al. A Genome-Wide Association Search for Type 2 Diabetes Genes in African Americans. *PLoS One*. 2012;7(1):e29202.
- Parra EJ, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):2038-46.
- Perry JR, et, al. Stratifying Type 2 Diabetes Cases by BMI Identifies Genetic Risk Variants in LAMA1 and Enrichment for Risk Variants in Lean Compared to Obese Cases. *PLoS Genet*. 2012 May;8(5):e1002741.
- Rung, et, al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1110-5.
- Salonen, et, al. Type 2 Diabetes Whole-Genome Association Study in Four Populations: The DiaGen Consortium. *Am J Hum Genet*. 2007 Aug;81(2):338-45.
- Saxena, et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and

- Triglyceride Levels. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1331-6.
- Scott, et al. A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1341-5.
- Shu, et al. Identification of New Genetic Risk Variants for Type 2 Diabetes. *PLoS Genet*. 2010 Sep 16;6(9):e1001127.
- Sladek, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):881-5.
- Steinthorsdottir, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007 Jun;39(6):770-5.
- Timpson, et al. Adiposity-Related Heterogeneity in Patterns of Type 2 Diabetes Susceptibility Observed in Genome-Wide Association Data. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):505-10.
- Tsai, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies Susceptibility Variants for Type 2 Diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet*. 2010 Feb 19;6(2):e1000847.
- Unoki, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet*. 2008 Sep;40(9):1098-102.
- Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO report 2011. (http://www.who.int/entity/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)
- Voight, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):579-89.
- WTCCC, Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78
- Yasuda, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 2008 Sep;40(9):1092-7.
- Zeggini, et al. Multiple type 2 diabetes susceptibility genes following genomewide association scan in UK samples. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1336-41.
- Zeggini, Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):638-45.

Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia

Introduzione

Uno dei tratti distintivi della resistenza all'insulina, e quindi della sindrome metabolica, è lo sviluppo di dislipidemie secondarie: tra queste è particolarmente frequente l'ipertrigliceridemia.

Sia le lipoproteine di origine intestinale (anche dette chilomicroni) sia quelle di origine epatica (VLDL e succedanee) sono coinvolte in questo processo associato alla ridotta risposta all'ormone insulina.

Infatti, la permanenza in circolo di queste lipoproteine e dei loro trigliceridi aumenta proprio in conseguenza della ridotta capacità dell'insulina di stimolare i processi di liberazione e utilizzo di acidi grassi che li compongono.

Quest'azione dell'insulina sui livelli dei trigliceridi ematici si esercita principalmente attraverso la regolazione del gene della lipoproteina lipasi (LPL) dell'endotelio dei vasi.

Molti altri geni comunque partecipano a questo processo, da quelli coinvolti nel metabolismo epatico dei trigliceridi - un processo che porta alla sintesi e al rilascio in circolo delle VLDL nascenti - a quelli delle apoproteine che promuovono ricaptazione epatica e metabolismo periferico delle lipoproteine circolanti. Tra questi sono particolarmente importanti i geni che codificano per apoproteine come la E e la B.

Altri geni che possono influenzare i processi insulino-dipendenti di regolazione del metabolismo dei TG includono quello che codifica per la CETP, una proteina sierica coinvolta nel metabolismo delle lipoproteine circolanti mediante il trasferimento di esteri del colesterolo e di trigliceridi tra le serie HDL e VLDL/IDL/LDL.

In caso di insulino-resistenza e tanto più in presenza di sovralimentazione e obesità patologica, lo stesso bilancio tra sintesi e ossidazione epatica degli acidi grassi diventa sfavorevole a controllare i livelli di trigliceridi ematici.

Geni che regolano l'attività perossisomiale come PPAR sono molto importanti in questo ambito. Le dislipidemie secondarie a insulino-resistenza sono un fattore particolarmente importante di rischio cardiovascolare. In quest'ambito, la formazione di lipoproteine con attività aterogena è stata

dimostrata.

L'aumento in circolo di trigliceridi e il concomitante abbassamento di colesterolo HDL, si associano infatti alla formazione di lipoproteine piccole e dense, quali la Lp(a), e con minime modifiche ossidative. La concomitanza di ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolo HDL rispetto al colesterolo totale è un chiaro segno di rischio metabolico e quindi cardiovascolare.

Alcuni polimorfismi sono chiaramente associati a questo quadro lipidico, che può essere quindi verificato a livello individuale con opportuni protocolli d'indagine predittiva. La presenza di una cospicua massa muscolare scheletrica e il lavoro muscolare di tipo aerobico, sufficientemente prolungato e intenso (camminata veloce, corsa, bicicletta, sci di fondo, ecc.), forniscono un buon rimedio al controllo della trigliceridemia a digiuno così come della glicemia e dei livelli di HDL.

Altri modelli di allenamento/lavoro fisico in cui si alternano fasi aerobiche a lavoro di potenza (esercizi isometrici e pesi), possano fornire risultati altrettanto buoni se non superiori al solo lavoro aerobico. La prevalenza dell'ipertrigliceridemia è molto elevata in età avanzata, soprattutto se sono presenti disordini metabolici maggiori: l'obesità patologica ne è un esempio.

In questa condizione, fenomeni d'infiammazione e stress ossidativo dell'organo adiposo e sistemici possono contribuire a modificare la risposta insulinica in vari distretti, e quindi anche il controllo del quadro lipidico.

Livelli tendenzialmente elevati di trigliceridi ematici si osservano sia in caso di diabete sia di danno renale cronico (uremia). Questo quadro è presente anche in determinate forme di danno epatico.

Anche alcuni farmaci possono alterare il profilo lipidico. In gravidanza la trigliceridemia tende fisiologicamente ad aumentare. Nella popolazione sana sono auspicabili livelli di trigliceridi ematici non superiori a 150 mg/100 ml.

Livello di suscettibilità 2

Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni del quadro lipidico secondarie a una ridotta risposta insulinica.



Raccomandazioni

Visto il livello di aumento di suscettibilità rilevato, si suggerisce di prestare attenzione ai fattori di rischio ambientali (alimentazione e stili di vita in genere) associati allo sviluppo di alterazioni del profilo lipidico ematico e in particolare dei trigliceridi.

Un consulto specialistico è raccomandato per definire con accuratezza il profilo metabolico attuale e quello dei fattori di rischio esistenti e futuribili.

Nel caso in cui non siano presenti segni di dislipidemie e di malattia metabolica, è comunque raccomandabile definire con il proprio consulente medico e nutrizionale un programma di protezione o prevenzione primaria basato su attività fisica regolare e pianificazione alimentare, tesa a controllare la quantità totale di calorie e nutrienti assunti con la dieta. Si raccomanda un'assunzione moderata di zuccheri semplici e grassi saturi, e in particolare di quelli di origine animale. Se questo profilo di suscettibilità genetica è invece presente in combinazione con fattori di rischio biochimici e clinici di sindrome metabolica, si raccomanda caldamente di riferirsi al proprio medico curante per impostare un protocollo clinico di prevenzione secondaria e eventualmente terapeutico secondo quanto previsto dalle linee guida per il trattamento di dislipidemie e degli altri tratti clinici della sindrome metabolica.

Un'eventuale diagnosi di dislipidemia secondaria a una patologia metabolica va considerata con estrema attenzione e affrontata in modo tempestivo ed efficace visto il ruolo che questa gioca nel rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre condizioni cronico-degenerative associate all'invecchiamento.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ANGPTL3	rs2131925	T	TT

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs964184	G	GC
APOB	rs1042034	T	AA
CETP	rs7205804	G	AA
CILP2	rs10401969	T	TT
FADS1-2-3	rs174546	T	TC
GCKR	rs1260326	T	CC
KLHL8	rs442177	T	AA
LPL	rs12678919	A	AG
TRIB1	rs2954029	A	AT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

In tutti i soggetti con elevato rischio metabolico, e quindi con stili di vita scorretti (sovralimentati, sedentari, fumatori, ecc.), sovrappeso-obesità, e/o familiarità per disordini metabolici (diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari di tipo atero-trombotico), si dovrebbe prevedere una verifica del profilo lipidemico e degli altri parametri clinici e di laboratorio, utili a definire il livello di rischio cardiovascolare e le misure di prevenzione ed eventualmente terapeutiche da attuare.

Nella valutazione del quadro lipidico, sia in fase di screening di popolazione sia di approfondimento diagnostico, vengono saggiati i livelli circolanti dei trigliceridi (TG) e del colesterolo totale in rapporto alla frazione delle lipoproteine HDL.

Livelli ematici ottimali per questi parametri sono:

- TG 150 mg/dl
- Colesterolo totale 200 mg/dl
- Colesterolo LDL 100 mg/dl
- Colesterolo HDL > 50 mg/dl

Ulteriori indagini sono importanti a completamento dell'anamnesi clinica, che deve essere particolarmente accurata per quanto concerne sia i tratti genetici associati alle displipidemie familiari poli e monogeniche, sia i sintomi associati a SM, e in genere di un aumentato rischio cardio-cerebro-vascolare.

Di particolare interesse sono anche indagini volte a rilevare steatosi epatica non-alcolica (NASH), altre epatopatie cronico-degenerative, danno renale (nelle fasi più precoci), e ovviamente patologie endocrine primitive o secondarie che influenzano il metabolismo energetico e in particolare quello lipidico.

Approfondimenti: Meccanismi biologici e molecolari

Tra i geni che regolano il metabolismo lipidico, e quindi delle lipoproteine dipendenti dalla funzione insulinica, ha un ruolo particolarmente importante quello che codifica per la LPL endoteliale descritta sopra.

Nel digiuno a breve termine, ovvero nel periodo di tempo che intercorre tra i pasti, le VLDL rilasciate dal fegato vengono a maturare in funzione dell'azione della LPL. Questo enzima influenza anche il metabolismo dei chilomicroni e quindi la correzione della curva trigliceridemica prodotta dal pasto.

La ricaptazione epatica di lipoproteine ematiche ricche di trigliceridi è altrettanto importante nel controllare la trigliceridemia. Questa ricaptazione dipende sia dai livelli di espressione sia dalla risposta recettoriale verso apoproteine come la APO-E e APO-B. Altre apoproteine sono state associate ad alleli che aumentano il rischio di ipertrigliceridemie e tra questi appare avere particolare rilievo la APO-A5.

Tra i meccanismi pro-aterogenici promossi dalle alterazioni del profilo delle lipoproteine che si verificano in corso di dislipidemie secondarie a insulino-resistenza (aumento di VLDL e chilomicroni, alterato rapporto tra colesterolo totale e HDL) è inclusa una maggiore suscettibilità al danno ossidativo dei lipidi (lipoperossidazione) che le compongono (9).

Questo danno ha numerose cause molecolari che includono:

1. la carenza di difese antiossidanti (tra gli antiossidanti naturali delle lipoproteine riveste particolare importanza la vitamina E; inoltre, le lipoproteine HDL contengono la paraoxonasi, un'apoproteina con funzione perossidasi, e la APO J che sono in grado di prevenire/riparare la perossidazione lipidica)
2. la concomitanza della dislipidemia con fenomeni di alterazione dell'omeostasi dei vasi sui quali gioca un ruolo importante la funzione insulinica.

Queste alterazioni, o lesioni endoteliali precoci, coincidono con eventi di attivazione leucocitaria e vascolare con esiti microinfiammatori diffusi e lesivi dell'integrità molecolare e funzionale di lipoproteine e dell'endotelio dei vasi.

L'attivazione leucocitaria e vascolare è quindi parte della risposta infiammatoria e degenerativa conseguente all'insulino-resistenza; questa produce specie reattive dell'ossigeno (ROS) e quindi danno ossidativo sui lipidi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti, e anche sulle componenti cellulari dei vasi interessati dai suddetti eventi microinfiammatori.

La comparsa di lesioni vascolari e quindi dei foci microinfiammatori nel subendotelio altera l'epitelio endoteliale promuovendo il passaggio di lipoproteine e la chemiotassi leucocitaria, con conseguente trasformazione del tessuto vascolare per la comparsa di alterazioni fibrotiche e accumulo lipidico localizzato nei macrofagi residenti nello spazio subendoteliale (cellule schiumose).

Questi eventi biochimici sono particolarmente accelerati in corso di difetto della funzione insulinica e fanno parte dell'evoluzione delle lesioni vascolari precoci all'interno del meccanismo patogenetico dell'aterosclerosi per formare lesioni avanzate e placche che possono evolvere verso l'instabilità e la rottura con esiti trombo-ischemici. Inoltre, le lipoproteine HDL contengono componenti importanti nella difesa e nel riparo dal danno ossidativo che i ROS, prodotti dalle cellule infiammatorie e dalle lesioni vascolari, generano sui lipidi polinsaturi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti favorendo quindi la loro azione aterogenica.

Tra queste componenti è particolarmente importante un'apoproteina con azione enzimatica di tipo perossidasi: la paraoxonasi (PON). La APO J è una apoproteina presente nelle HDL in associazione con la PON, ed è coinvolta nei meccanismi di riparo delle strutture lipidiche delle membrane cellulari e probabilmente anche delle lipoproteine. Il suo ruolo nella protezione endoteliale è oggetto di studio.

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.

C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.

C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842

Murdolo G, et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med.* 2013;65C:811-820.

R. Saxena, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge, *Nat. Genet.* 42 (2010) 142–148.

S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 819–825

T. M. Teslovich. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids, *Nature* 466 (2010) 707–713.

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie. Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009

A. Costa et al. Classificazione delle dislipidemie

G. Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare

Caretto et al. Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia

C. Lesi et al. Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie Per consigli dietologici e dietoterapici

V. Lagattolla et al. Schemi dietetici e alimentari per ipercolesterolemia e ipetrigliceridemia.

Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL

Introduzione

Livelli diminuiti di colesterolo HDL, in rapporto ai livelli di colesterolo totale, e quindi di LDL, sono spesso associati a livelli aumentati di trigliceridi ematici nei soggetti affetti da sindrome metabolica (SM).

Questo fenotipo lipidemico denota un severo aumento del rischio cardiovascolare. Più in dettaglio, livelli di HDL più bassi di circa un 15-30% producono una tendenza a sviluppare un rischio più elevato di malattia cardiovascolare in età adulta (> 35-40 anni).

Ciò è particolarmente evidente nel maschio rispetto alla femmina, ed è ulteriormente aggravato dalla concomitanza di questo sintomo biochimico con una colesterolemia totale aumentata e stili di vita scorretti (ad es.: abitudine al fumo, sovralimentazione e sedentarietà). In quest'ambito è importante mantenere un rapporto ottimale tra classi di lipoproteine contenenti colesterolo, ovvero le frazioni HDL e LDL.

Infatti, il rapporto fra livelli di colesterolo totale e colesterolo HDL è stato usato come "indice lipidico di rischio cardiovascolare". Nelle dislipidemie secondarie associate a un'alterazione del rapporto tra colesterolo totale e HDL, sono particolarmente efficaci interventi sugli stili di vita, volti a correggere abitudini alimentari e sedentarietà.

Pertanto l'indagine genetica e la definizione della suscettibilità a sviluppare questo tipo di dislipidemie secondarie forniscono uno strumento essenziale per impostare in modo personalizzato interventi di prevenzione del rischio cardiovascolare, e che favoriscano un invecchiamento di successo.

Livello di suscettibilità 3

Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado particolarmente elevato di suscettibilità a sviluppare alterazioni dei livelli di HDL associate a un difetto del metabolismo lipidico e della risposta insulinica.



Raccomandazioni

Visto il livello di aumento di suscettibilità rilevato, si suggerisce di prestare attenzione ai fattori di rischio ambientali (alimentazione e stili di vita in genere) associati allo sviluppo di alterazioni del profilo lipidico ematico e in particolare dei trigliceridi.

Un consulto specialistico è raccomandato per definire con accuratezza il profilo metabolico attuale e quello dei fattori di rischio esistenti e futuribili. Nel caso in cui non siano presenti segni di dislipidemie e di malattia metabolica, è comunque raccomandabile definire con il proprio consulente medico e nutrizionale un programma di protezione o prevenzione primaria basato su attività fisica regolare e pianificazione alimentare tesa a controllare la quantità totale di calorie e nutrienti assunti con la dieta.

Si raccomanda un'assunzione moderata di zuccheri semplici e grassi saturi e in particolare di quelli di origine animale. Se questo profilo di suscettibilità genetica è invece presente in combinazione con fattori di rischio biochimici e clinici di sindrome metabolica, si raccomanda caldamente di riferirsi al proprio medico curante per impostare un protocollo clinico di prevenzione secondaria e eventualmente terapeutico secondo quanto previsto dalle linee guida per il trattamento di dislipidemie e degli altri tratti clinici della sindrome metabolica.

Si consiglia in ogni caso di adottare un programma di attività fisica regolare e commisurato alle proprie caratteristiche fisiche, propensioni e stato di salute. L'attività fisica e alimenti di origine vegetale, e in particolare quelli ricchi in fitosteroli, hanno un effetto particolarmente benefico sui livelli ematici di colesterolo HDL e sulla colesterolemia totale.

Un'eventuale diagnosi di un rapporto sfavorevole tra livelli di colesterolo totale e HDL, sia primario sia secondario a una patologia metabolica, va considerata con estrema attenzione e affrontata in modo tempestivo ed efficace visto il ruolo che questa gioca nel rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre condizioni cronico-degenerative associate all'invecchiamento.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ANGPTL3	rs2131925	T	TT
APOA5	rs964184	G	GC
APOB	rs1042034	T	AA
CETP	rs7205804	G	AA
CILP2	rs10401969	T	TT
FADS1-2-3	rs174546	T	TC
LPL	rs12678919	A	AG
TRIB1	rs2954029	A	AT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

La diagnostica delle alterazioni della colesterolemia in rapporto al rischio cardiovascolare prevede, oltre al saggio dei livelli di colesterolo totale e delle principali frazioni di lipoproteine, HDL e LDL, una valutazione del rapporto tra i livelli di questi parametri.

Come introdotto sopra, il rapporto tra livelli di colesterolo totale e colesterolo HDL fornisce un “indice lipidico di rischio cardiovascolare”, che in un soggetto sano deve essere inferiore a 5 per l'uomo e a 4,5 per la donna. Si considerano livelli ottimali di colesterolo totale in ambo i sessi concentrazioni ematiche di 200 mg/dl. La diagnosi di ipercolesterolemia franca viene effettuata per livelli superiori a 240 mg/dl di colesterolo totale.

Per quanto riguarda i livelli delle frazioni del colesterolo, nel maschio il raggiungimento di livelli di HDL almeno uguali o superiori a 50 mg/100 ml (dl) di sangue è auspicabile, in quanto associato a una marcata riduzione del rischio cardiovascolare. Nella donna questi livelli di HDL vengono raggiunti abbastanza facilmente, grazie al ruolo che gli estrogeni hanno sul metabolismo insulinico e delle lipoproteine; pertanto, nella donna sono attesi livelli in genere uguali o superiori a 60 mg/dl. In età post-menopausale questa propensione viene persa, e il rischio cardiovascolare aumenta in modo sensibile. In questa fase della vita della donna si deve perciò tentare di sostenere i livelli di HDL con interventi sugli stili di vita.



Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari

In caso di insulinoresistenza, il gene che codifica per la proteina plasmatica CETP, assieme a geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, quali quelli della APOA, B100, E ed altre, possono contribuire con aplotipi sfavorevoli a produrre livelli di colesterolo HDL anomali, in presenza di livelli di colesterolo totale normali o solo lievemente modificati. La funzione della proteina sierica CETP è importante nel coordinare l'azione che le lipoproteine HDL esercitano sul rimaneggiamento della quota di colesterolo esterificato e sui trigliceridi delle lipoproteine circolanti della serie VLDL/LDL, condizionando così la loro maturazione. Così facendo questa proteina previene la formazione di LDL troppo denso in colesterolo, e quindi aterogeniche. La CETP è quindi un punto di connessione tra metabolismo del colesterolo e dei trigliceridi, e uno snodo funzionale nella prevenzione del rischio aterogenico.

L'importanza nella patogenesi cardiovascolare della presenza di un'alterazione dei livelli di colesterolo HDL è da considerarsi in rapporto alla presenza di altre variabili cliniche, che contribuiscono alla multifattorialità di questa condizione; i fattori più importanti da considerare sono età, sesso, fumo di sigaretta, diabete e ipertensione. Queste variabili sono infatti causa di alterazioni funzionali e lesioni infiammatorie delle arterie, che diventano meno elastiche e predisposte a formare placche aterosclerotiche (per ulteriori dettagli vedi approfondimenti al pannello sulla ipertrigliceridemia).

Livelli elevati di colesterolo delle lipoproteine HDL possono suggerire un migliore controllo del flusso retrogrado (dai vasi al fegato), e quindi del riciclo, del colesterolo che potrebbe accumularsi nei vasi a livello delle lesioni arteriose durante il processo ateromatoso. Inoltre, le lipoproteine HDL contengono componenti importanti nella difesa dal danno ossidativo che i ROS, prodotti dalle cellule infiammatorie e dalle lesioni vascolari, generano sui lipidi polinsaturi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti, favorendo quindi la loro azione aterogenica. Tra queste componenti è particolarmente importante un'apoproteina con azione enzimatica di tipo perossidasi: la paraoxonasi (PON). La APO J è una apoproteina presente nelle HDL in associazione con la PON, ed è coinvolta nei meccanismi di riparazione delle strutture lipidiche delle membrane cellulari e probabilmente anche delle lipoproteine. Il suo ruolo nella protezione endoteliale è oggetto di studio.

Bibliografia

1. T.M. Teslovich, Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids, *Nature* 466 (2010) 707–713.
2. C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842
3. C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
4. S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 819–825
5. J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.
6. R. Saxena, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge, *Nat. Genet.* 42 (2010) 142–148.
7. Murdolo G, et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med.* 2013;65C:811-820.
8. In: *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie*. Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009
 - Costa et al. Classificazione delle dislipidemie
 - Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare
 - Caretto et al. Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia
 - Lesi et al. Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie
 - Lagattolla et al. Schemi dietetici e alimentari per ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.
9. Galli F., Piroddi M., Annetti C., Aisa C., Floridi E., Floridi A. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 240-260.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

- C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
- C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842.

Controllo del peso

Introduzione

Il sovrappeso e l'obesità sono tratti fenotipici (manifestazioni somatiche) conseguenti all'accumulo nelle cellule del tessuto adiposo di grassi di deposito, essenzialmente trigliceridi (TG): questi servono da riserva energetica per far fronte al digiuno prolungato.

Così come il dimagrimento eccessivo sottende ad una condizione di malnutrizione calorico-proteica e implica gravi conseguenze per la salute, anche l'incremento di massa grassa, oltre certi limiti, può assumere significato patologico. In particolare nei soggetti obesi si osserva un aumento della prevalenza di resistenza insulinica, di rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre gravi malattie età-dipendenti, quali alcuni tipi di tumori. Pertanto, il tessuto adiposo sottocutaneo e in parte quello viscerale (presente tra gli organi dell'addome) svolgono alternativamente attività lipogenetica o lipolitica in proporzione alla quantità di energia disponibile (bilancio omeostatico dell'energia).

Questo è un meccanismo molto efficace che, in caso di eccesso di assunzione calorica rispetto al fabbisogno (spesa energetica), esercita una compensazione metabolica, e produce l'immagazzinamento di energia dilazionabile nel tempo, per eventuali periodi di digiuno a medio-lungo termine. In conseguenza a questo ruolo fisiologico, il tessuto adiposo può aumentare il suo volume rapidamente e in proporzioni abnormi; in alcuni casi di obesità grave, quest'aumento può raggiungere diverse volte il peso totale del corpo. Se il bilancio energetico è negativo, a seguito di digiuno e/o attività fisica (bilancio tra energia in entrata e in uscita), nel tessuto adiposo prevalgono i meccanismi lipolitici, e il dimagrimento per diminuzione di massa grassa.

Oltre certi limiti, questa situazione di difetto energetico può portare a consumare anche massa muscolare. La spesa energetica (energia in uscita) è dovuta sia al metabolismo di riposo sia alla attività; mentre il primo, in condizioni normali, può variare in modo limitato in funzione dell'età e dell'assetto ormonale, il secondo è estremamente versatile, e può essere usato come il più efficace strumento di controllo della massa grassa.

Il concetto di obesità patologica si basa sui seguenti aspetti:

1. il tessuto adiposo è di fatto un organo endocrino complesso, che influenza i meccanismi endocrini
2. la capacità del tessuto adiposo di svolgere queste funzioni si perde frequentemente in caso di obe

3. nei soggetti affetti da obesità patologica (obesi franchi e metabolicamente obesi), gli adipociti assai precursori staminali pre-adipocitari; al contempo, si notano livelli anomali di FFA, di ormoni e citochine infiammatorie prodotti e rilasciati infiammatorio.

Questi mediatori molecolari dell'organo adiposo forniscono una spiegazione meccanicistica agli esiti di insulino-resistenza e rischio cardiovascolare associati all'adiposità patologica, producendo danni e alterazioni metaboliche nei vari distretti insulino-sensibili.

Mentre è ormai noto che i fattori ambientali giocano un ruolo significativo nello sviluppo di obesità patologica (sovralimentazione e sedentarietà), la ricerca negli ultimi decenni ha documentato il contributo che la genetica fornisce ai fenotipi patologici obesità-correlati.

I fattori genetici svolgono un ruolo importante nella suscettibilità individuale e nella predisposizione all'obesità, sia fisiologica sia patologica. Tra i molti geni coinvolti, alcuni sembrano avere un'influenza più rilevante, agendo sui meccanismi metabolici che regolano il bilancio tra lipogenesi e lipolisi, e a livello del sistema nervoso centrale per la regolazione dell'azione dell'insulina e della leptina, un ormone espresso dagli adipociti con azione anoressizzante e regolatoria del metabolismo.

Anche l'adiponectina, un altro fattore endocrino adiposo con un ruolo importante nella protezione vascolare, è marcatamente influenzato dall'assetto genetico.

Livello di suscettibilità 2

L'indagine dei polimorfismi mostra un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare sovrappeso e obesità in associazione a conseguenze metaboliche e difetti della funzione insulinica.



Raccomandazioni

Il profilo genetico consiglia un'attenta verifica specialistica del profilo antropometrico e dello stato di salute generale da abbinare a una valutazione degli stili di vita e in particolare dell'assunzione calorica e del grado di attività fisica. Tutto ciò al fine di rettificare eventuali condizioni di sovrappeso in essere o di prevenirne di futuribili. Una corretta pianificazione alimentare deve essere condotta sotto la guida di un professionista esperto in nutrizione. Va attentamente considerata l'importanza di impostare un programma di attività fisica regolare e di sufficiente intensità rispetto all'assunzione calorica, e al mantenimento di una massa magra adeguata. Queste raccomandazioni sono essenziali per impostare un programma di base di prevenzione del rischio di sovrappeso-obesità e di disordini cardio-metabolici maggiori. Nel caso di diagnosi di sovrappeso o obesità, il ripristino del peso e della composizione corporea ideali, è un obiettivo importante da ottenere nel medio termine (6 mesi) e da mantenere nel tempo.

Dopo aver definito con attenzione sia il profilo antropometrico (quantità relativa e eventualmente distribuzione compartimentale dell'adiposità, quantità relativa di massa magra e acqua corporea) sia quello metabolico a riposo e in corso di attività fisica, si provvederà a impostare un programma d'intervento con il supporto di specialisti dell'ambito medico-nutrizionale e del training fisico. Questo tipo di assistenza specialistica è fondamentale per evitare insuccessi e effetti "yo-yo" comunemente rilevati in caso di autodiagnosi e auto somministrazione di regimi dietetici restrittivi. Nel caso si diagnosi di obesità di vario grado si deve procedere a definire un percorso di prevenzione secondaria e eventualmente di terapia dietologica, farmacologica o chirurgica per correggere il peso corporeo e le eventuali conseguenze cardio-metaboliche e cliniche di altro genere. Anche in questi casi è molto importante impostare un programma di attività fisica adeguato a prevenire ed eventualmente correggere difetti metabolici e danno vascolare secondario a obesità patologica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BCDIN3D/FAIM2	rs7138803	A	AG
BDNF	rs925946	T	TG
BDNF	rs988712	G	TG
FTO	rs6499640	A	AA
FTO	rs8050136	A	CC
FTO	rs9939609	A	AA
Intergenic	rs10783050	C	TT
Intergenic	rs1973993	C	TC
MAF	rs1424233	A	AA
MC4R	rs12970134	A	AG
MC4R	rs17782313	C	TC
SEC16B/RASAL2	rs10913469	C	TT
TMEM18	rs7561317	G	GG
TRA2B/ETV5/DGKG	rs7647305	C	TC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

La definizione attenta sia del profilo antropometrico (quantità relativa ed eventualmente distribuzione compartimentale dell'adiposità, quantità relativa di massa magra e acqua corporea) sia di quello metabolico a riposo e in corso di attività fisica, è essenziale per diagnosticare la presenza di adiposità patologica e per impostare programmi d'intervento specialistici.

Il supporto di specialisti dell'ambito medico-nutrizionale e del training fisico è fondamentale per evitare insuccessi ed effetti "yo-yo", comunemente rilevati in caso di autodiagnosi e auto somministrazione di regimi dietetici restrittivi.

Nel caso di diagnosi di obesità di vario grado, si deve procedere a definire un percorso di prevenzione secondaria e eventualmente di terapia dietologica, farmacologica o chirurgica per correggere il peso corporeo e le eventuali conseguenze cardiometaboliche e cliniche di altro genere. In questi casi è molto importante impostare un programma di attività fisica adeguato a prevenire ed eventualmente correggere difetti metabolici e danno vascolare secondario a obesità patologica.

Valutazioni della composizione corporea in termini di massa magra (soprattutto della massa muscolare scheletrica) sono fondamentali per completare le valutazioni che definiscono la capacità metabolica teorica dell'individuo, per il calcolo della quale sono stati proposti vari algoritmi. Questa va verificata con test funzionali in cui il consumo di ossigeno e la produzione di CO₂ sono definiti in base alla compliance respiratoria polmonare e dei tessuti.

Altre valutazioni metaboliche possono essere svolte in rapporto alla definizione della risposta insulinica e della produzione di intermedi metabolici quali FFA, acido lattico, e corpi chetonici, quadro lipidico, ecc.

Cenni su meccanismi biologici / biochimici

L'accumulo di massa grassa è il frutto della sintesi di TG che avviene in modo fisiologico e con molta efficacia nel tessuto adiposo sottocutaneo dell'area addominale e nell'adipe viscerale. La sintesi e l'accumulo di TG rispecchiano un bilancio energetico positivo, ovvero un'assunzione di calorie, tramite l'alimentazione, che supera i fabbisogni dovuti alla spesa energetica dettata dal metabolismo a riposo e dalla attività.

Nel digiuno i processi lipolitici idrolizzano i TG del tessuto adiposo, mettendo a disposizione acidi grassi liberi (FFA) per far fronte alle esigenze energetiche dei vari organi. Al contempo, la produzione ex novo di glucosio (gluconeogenesi), a partire da intermedi glicolitici e soprattutto da aminoacidi, viene incentivata per mantenere costanti glicemia e flusso di glucosio nei tessuti.

Nel caso del digiuno severo, questi eventi prevedono, oltre alla perdita di grasso di deposito, anche un notevole catabolismo proteico con conseguente "autocannibalismo" e comparsa del fenotipo cachettico da demolizione massiccia della muscolatura scheletrica, che si osserva nei casi di malnutrizione grave.

L'accumulo di tessuto adiposo in tempi di abbondanza serve quindi a prevenire questo tipo di conseguenze estreme, riflettendo un meccanismo evolutivo molto importante di difesa da condizioni di grave carenza di cibo. I geni della nostra specie utili a questo meccanismo evolutivo e agli altri meccanismi di regolazione metabolica, sono il frutto di centinaia di migliaia di anni di esposizione a carestie alimentari e intenso lavoro fisico (per la ricerca di cibo e lo svolgimento di ogni altra attività).

L'esposizione a sovralimentazione e il grado elevato di sedentarietà dei nostri giorni sono in conflitto quindi con l'assetto genico da "risparmiatori metabolici", producendo il fenotipo sovrappeso-obeso e le conseguenze metaboliche che ad esso si associano con elevata frequenza.

Lipotossicità e microinfiammazione nell'obesità patologica

Le modifiche funzionali ed endocrine del tessuto adiposo di soggetti insulino-resistenti sembrano essere associate ad una crescita in volume delle cellule adipose e ad una ridotta capacità di differenziamento dei loro precursori staminali mesenchimali.

Queste alterazioni riducono la capacità di compensazione metabolica del tessuto, e sono state scoperte favorire la conversione degli adipociti in un fenotipo pro-infiammatorio, con rilascio anomalo di mediatori endocrini e infiammatori, e ridotta capacità di immagazzinare in modo corretto di FFA. Di conseguenza, nei soggetti obesi insulino-resistenti si osservano eventi microinfiammatori e livelli aumentati di FFA in circolo, e depositati in modo discrasico tra le cellule nei tessuti.

Nel complesso, questi eventi producono un quadro di lipotossicità e di danno di tipo cronico-degenerativo in vari distretti, a partire da quelli insulino-sensibili e più coinvolti nel controllo metabolico generale, quali fegato e muscolo.

Bibliografia

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva:WHO;1998.
2. American Medical Association. Recognition of obesity as a disease. Resolution 420(A-13); 2013
3. Despres, J. P.; Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444:881–887; 2006.
4. Cinti, S. The adipose organ at a glance. *Dis. Models Mech* 5:588–594; 2012.
5. Virtue, S.; Vidal-Puig, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome: an allostatic perspective. *Biochim. Biophys. Acta* 1801:338–349; 2010.
6. Murdolo G. et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Rad Biol Med.* 65 (2013) 811–820

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica dell'obesità

Ching-Ti-Liu et al. Assessment of Gene-by-Sex Interaction Effect on Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res.* 2012 October; 27(10): 2051–2064

D.A. Hernandez et al. in VDR and COL1A1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 85 (2003), pp. S14–S18

J.Ahn et al Genome-wide association study of circulating vitamin D levels *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 13

K.Estrada et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 November; 44(5): 491-501–1206

Lei Zhang et al. Multi-stage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *HMG Advance Access* published November 17, 2013

O M E Albagha et, at. Association of oestrogen receptor a gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone *J Med Genet* 2005;42:240–246.

R.D. Mittal et al. Polymorphism of Codon 447 Calcitonin Receptor Gene *Int J Hum Genet*, 3(3): 175-177 (2003)

S.Khosla et al. Relationship of Estrogen Receptor Genotypes to Bone Mineral Density and to Rates of Bone Loss in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(4):1808–1816

Styrkarsdottir U. Et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29; 358(22):2355-65.

WANG Ke-jie et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis *Chinese Medical Journal* 2012;125(14):2589-2597

Xiang-Hong Xu et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009

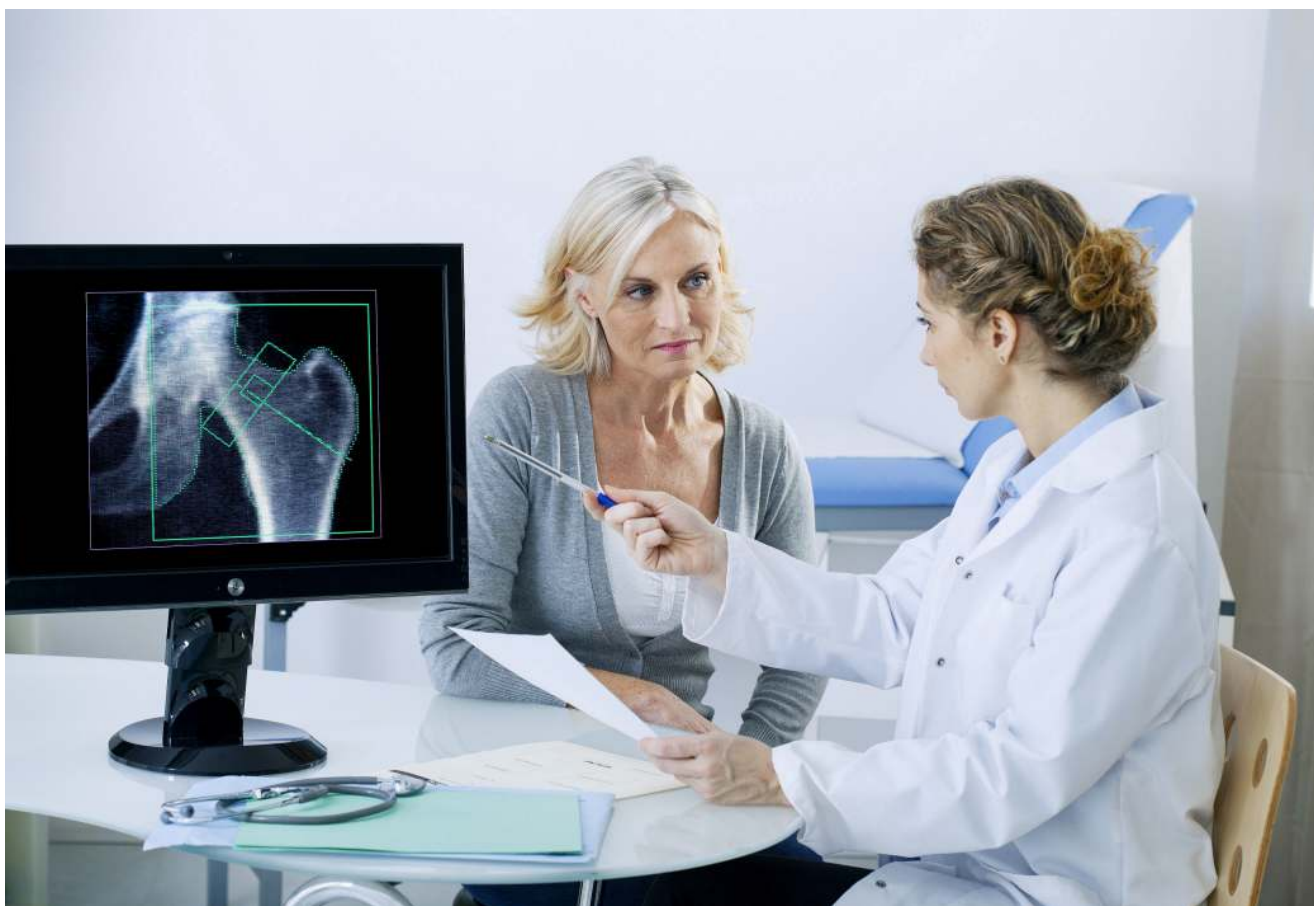
Update Endocr Rev. 2010 August; 31(4): 447–505.

Yan Guo et al IL21R and PTH May Underlie Variation of Femoral Neck Bone Mineral Density as Revealed by a Genome-wide Association Study Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 5, May 2010, pp 1042–1048

Yao-Zhong Liu et al. Powerful Bivariate Genome-Wide Association Analyses Suggest the SOX6 Gene Influencing Both Obesity and Osteoporosis Phenotypes in Males PloS ONE, 1 August 2009, Volume 4, Issue 8

Yi-Hsiang Hsu and Douglas P. Kiel et al. Genome-Wide Association Studies of Skeletal Phenotypes: What We Have Learned and Where We Are Headed J Clin Endocrinol Metab. 2012 October; 97(10): E1958–E1977.

Yi-Hsiang Hsu et al. An Integration of Genome-Wide Association Study and Gene Expression Profiling to Prioritize the Discovery of Novel Susceptibility Loci for Osteoporosis-Related Traits. Plo 2010 Jun 10;6 (6)



Suscettibilità' osteoporotica

L'osteoporosi è la forma più comune tra i processi età-dipendenti di alterazione del tessuto osseo e di aumento della sua fragilità. Questa condizione accresce il rischio di fratture anche gravi dei principali distretti ossei (in particolare: femore e corpi vertebrali). Si calcola che, attualmente nel mondo, circa 200 milioni di persone siano affette da osteoporosi. Solo in Europa, USA e Giappone, l'osteoporosi colpisce più di 75 milioni di persone.

La tendenza all'allungamento della vita media e all'invecchiamento delle popolazioni, in mancanza di seri interventi di prevenzione, determinerà nei prossimi decenni un significativo aumento dei casi. Ogni anno, in Europa e USA, si verificano più di 2,3 milioni di fratture da osteoporosi. Nel 1990, nel mondo, le fratture del femore sono state stimate in numero pari a 1,6 milioni e per il 2050 se ne prevedono 6,3 milioni.

Nel caso di fratture di femore, specie nell'anziano, il ricovero in ospedale è indispensabile e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento chirurgico con inserimento di protesi. L'osteoporosi causa anche fratture alle ossa della spina dorsale, cioè alle vertebre. Queste fratture, chiamate in inglese "crush fractures" e in italiano "schiacciamento vertebrale", determinano una compressione della colonna vertebrale, con conseguente diminuzione della statura corporea.

Questa condizione è ampiamente diffusa sia nelle popolazioni del mondo occidentale sia asiatiche, ed è perciò una questione che interessa la salute pubblica a livello globale con costi elevati in abito socio-sanitario ed assistenziale. L'impatto di questa condizione e degli esiti da fratture sulle condizioni di vita e sull'insorgenza di patologie correlate o favorite da inabilità, è elevato specie nella donna e nell'anziano.

Le caratteristiche genetiche individuali giocano un ruolo significativo nello sviluppo di queste condizioni. Si stima, infatti, che tra il 75 e 85% della variazione nella densità ossea (Bone Mass Density o BMD) di popolazione e nell'arco di vita di un individuo sia di origine genetica. I tratti e il meccanismo genetico che aumenta il rischio di osteoporosi sono complessi e in gran parte sconosciuti. Complessa è anche l'interazione tra geni e fattori ambientali predisponenti la comparsa di questa malattia così come di altre patologie multifattoriali a elevata prevalenza nell'età avanzata.

I geni identificati sinora spiegano solo una parte della componente ereditabile dell'osteoporosi, ma molti altri emergeranno dagli studi attualmente in corso. Già oggi, le conoscenze disponibili possono fornire un contributo importante per valutare il rischio di sviluppare questa condizione, e per inquadrare il paziente o il soggetto a rischio secondo un approccio mirato e personalizzato.

Queste indagini genetiche sono uno strumento importante per il clinico da utilizzare a corredo di pratiche standardizzate di screening, monitoraggio, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. In questo test si propone un pannello di marcatori basato su evidenze statistiche e funzionali, validato da recenti analisi condotte su vaste popolazioni di soggetti affetti da sindrome da fragilità ossea e sani.

Di fatto, la genotipizzazione di centinaia di migliaia di individui ha prodotto dati utili a identificare una serie di geni che correlano con i marcatori delle istopatologia ossea proponendo nuovi meccanismi biologici e indicatori clinici dell'osteoporosi. La maggior parte dei geni selezionati si colloca su vie metaboliche e funzionali rilevanti per il metabolismo e la istopatologia dell'apparato osseo: ruolo degli ormoni steroidei, e in particolare degli estrogeni, vitamina D, bilancio del calcio e del fosforo, regolazione delle cellule che rimodellano l'osso (osteoblasti che producono massa ossea, e osteoclasti, che la riducono).

La sommatoria ponderata di questi tratti di suscettibilità consente di ottenere una stima della predisposizione individuale a sviluppare questa condizione e di impostare interventi preventivi e terapeutici personalizzati.

Metabolismo osseo

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico, caratterizzata da una bassa densità minerale ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo; le ossa divengono più fragili e sono esposte a un maggior rischio di frattura anche in seguito a lievi urti o cadute.

L'osteoporosi è una malattia che in molti casi si può e si deve prevenire. La "qualità" del nostro osso si determina soprattutto nei primi 25-30 anni di vita, il periodo della crescita e dello sviluppo. Si può quindi dire che la vera prevenzione dell'osteoporosi deve iniziare fin da giovanissimi. Chi al termine dello sviluppo ha raggiunto un picco di massa ossea elevato, manifesterà un minor rischio di osteoporosi.



Nella maggior parte dei casi l'osteoporosi non dà segnali premonitori e si manifesta improvvisamente con una delle tipiche fratture "da fragilità ossea" dell'anziano a seguito di traumi anche molto lievi e banali che interessano distretti quali:

polso, coste, vertebre, bacino o femore.

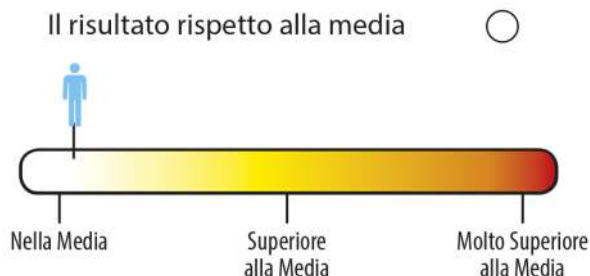
Per queste ragioni, conoscere in largo anticipo nell'arco di vita il grado di suscettibilità a manifestare questa condizione può essere molto importante. Con l'avanzare dell'età e in particolare nelle donne che si avvicinano alla menopausa, bisogna valutare in modo accurato la propensione individuale a sviluppare osteoporosi analizzando fattori di rischio e indicatori clinici precoci.

La prevenzione dell'osteoporosi è un obiettivo che si può realizzare essenzialmente con l'informazione e lo screening.

Gli stili di vita, e in particolare alcuni fattori dietetici, giocano un ruolo importante nella prevenzione e nel controllo dell'osteoporosi.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico rilevato definisce una suscettibilità a manifestare un'aumentata fragilità ossea e osteoporosi pari a quella della popolazione sana di riferimento.



Raccomandazioni

La presenza di tratti genetici favorevoli suggerisce un'evoluzione positiva della fisiopatologia ossea nell'arco di vita con una predisposizione a sviluppare osteoporosi nella media della popolazione generale; quest'evoluzione, comunque, deve essere attentamente valutata con l'aiuto di un consulto specialistico che tenga conto sia del ruolo delle componenti genetiche individuali sia dei fattori di rischio legati all'età e ambientali.

La prevenzione dei fattori modificabili di rischio dell'osteoporosi è importante e si basa sia sulle abitudini alimentari (assunzione di fattori essenziali come vitamina D e K, e di calcio e fosforo) sia sull'attività fisica che deve essere praticata sin dalla più giovane età. Anche l'esposizione al sole è un fattore di prevenzione fondamentale visto il ruolo che l'esposizione cutanea alla luce solare ha nel metabolismo della vitamina D.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	A	TG
CTNNB1	rs430727	T	AA
CTR	rs1801197	A	TT
EPS8LS,CSF1	rs10494112	G	AA
ESR1	rs1038304	G	GG
ESR1	rs6929137	A	AG
ESR1	rs2234693	T	CC
FAM3C	rs7776725	T	TC
LRP5	rs4988321	A	GG

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
STARD3NL	rs6959212	T	TC
TNFRSF11A	rs2957128	A	GG
TNFRSF11A-RANK	rs3018362	A	GG
TNFRSF11B(Osteoprotegerina)-OPG	rs6469804	A	GG
TNFSF11-RANKL(AKAP11)	rs9594738	T	CC
VDR	rs1544410	T	AG
VDR	rs731236	A	TT
WNT16	rs2707466	C	AG
ZBTB40	rs6696981	G	GG
ZBTB40	rs7524102	A	AA

Approfondimenti diagnostici

Stili di vita: strategie di protezione ossea e prevenzione dell'osteoporosi

Con l'età, la perdita di massa ossea e l'indebolimento dell'apparato scheletrico sono tendenze fisiologiche e inevitabili.

Ciononostante, l'entità di questi eventi e la velocità con cui progrediscono varia sensibilmente a livello interindividuale a seguito di fattori genetici sia ambientali.

Un fattore che contrasta la fisiologica diminuzione età-dipendente della massa ossea, è la quantità di matrice che si deposita nel tessuto osseo entro circa i primi 30 anni di vita, termine in cui l'apparato osseo raggiunge la sua massima robustezza.

Il culmine dell'accrescimento osseo è descritto col termine di "picco di massa ossea". Tanto maggiore è il picco di massa ossea, tanto migliore sarà la prospettiva di mantenere un apparato scheletrico efficiente in tarda età. Pertanto la prevenzione dell'osteoporosi inizia già in età giovanile.

Il calcio è importante nell'età infantile per la formazione di un apparato osseo robusto e integro anche in età avanzata. È perciò importante assumere adeguate quantità di calcio nell'infanzia e nell'adolescenza; più tardi, quando le ossa cominceranno a perdere calcio bisognerà supplire adeguatamente il calcio mancante.

Quindi dal punto di vista dietetico e degli stili di vita, la prevenzione dell'osteoporosi parte da una dieta sufficientemente ricca in calcio e che sia varia e adeguata ai fabbisogni imposti dall'età. Latte e derivati sono ricchi di questo sale e, se necessario, si può ricorrere a un integratore alimentare a base di calcio. Altri cardini della prevenzione dell'osteoporosi sono una moderata ma regolare attività fisica e livelli ottimali di vitamina D. Quest'ultima serve ad assorbire il calcio nell'intestino.

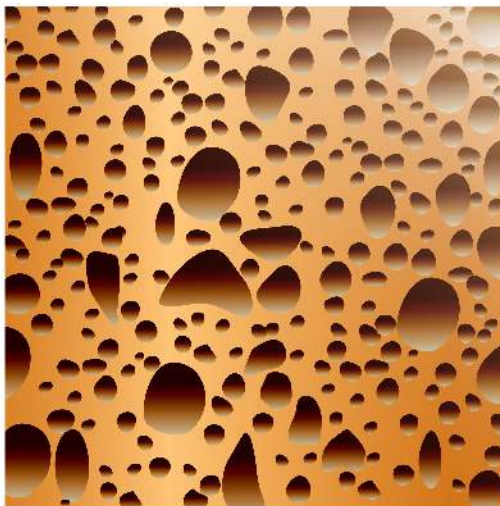
La vitamina D si forma in quantità in genere sufficienti nella pelle per azione della luce del sole a partire da un metabolita del colesterolo che subisce ulteriori step di attivazione metabolica nel fegato e nel rene. Una certa esposizione alla luce solare della pelle è quindi importante ed è in genere facilmente ottenuta alle nostre latitudini con alcune ore di vita all'aria aperta. Una quota di vitamina viene anche introdotta con la dieta. Negli anziani e soprattutto nelle donne, e in caso di alcune patologie (soprattutto epatiche e renali), può essere indicato un supplemento di vitamina D. Sono fattori di rischio aggiuntivi il fumo di tabacco e un'eccessiva assunzione di alcolici.

Diagnostica e monitoraggio osseo

L'integrità strutturale e funzionale dell'apparato scheletrico va monitorata costantemente durante l'invecchiamento e con particolare attenzione in alcune popolazioni a rischio in cui il livello di sorveglianza va aumentato con opportune misure di monitoraggio clinico. Tra queste rientrano ad esempio: la donna in perimenopausa e menopausa, soggetti affetti da particolari patologie quali il danno renale cronico e alcune sindromi del tratto gastro-intestinale, e in caso di terapie che interferiscano con i livelli di ormoni steroidei.

Il principale parametro diagnostico e prognostico per le sindromi da aumentata fragilità ossea è la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD). Questa si determina mediante esami strumentali. A questo tipo di valutazione possono essere abbinate indagini di laboratorio del metabolismo fosfo-calcico e dei livelli di vitamina D. La presenza di fratture e riduzioni vertebrali viene monitorata nei soggetti a rischio con le tecniche di diagnostica per immagini di routine.

I profili di rischio indicati nel report genetico non hanno carattere prognostico o diagnostico, ma possono indicare al clinico o al nutrizionista indicazioni sulla suscettibilità osteoporotica individuale e sulle strategie di monitoraggio del rischio e di prevenzione più precoci da adottare.



OSTEOPOROSIS



NORMAL BONE

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica dell'osteoporosi

Ching-Ti-Liu et al. Assessment of Gene-by-Sex Interaction Effect on Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res.* 2012 October ; 27(10): 2051–2064

D.A. Hernandez et al. in VDR and COL1A1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 85 (2003), pp. S14–S18

Jiyoung Ahn et al Genome-wide association study of circulating vitamin D levels *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 13

K.Estrada et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 November; 44(5): 491-501–1206

Lei Zhang et al. Multi-stage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *HMG Advance Access published* November 17, 2013

O M E Albagha et, at. Association of oestrogen receptor a gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone *J Med Genet* 2005;42:240–246.

R.D. Mittal et al. Polymorphism of Codon 447 Calcitonin Receptor Gene *Int J Hum Genet*, 3(3): 175-177 (2003)

S.Khosla et al. Relationship of Estrogen Receptor Genotypes to Bone Mineral Density and to Rates of Bone Loss in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(4):1808–1816

Styrkarsdottir U. Et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2355-65.

Val Mann et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest.* 107:899–907 (2001).

WANG Ke-jie et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis *Chinese Medical Journal* 2012;125(14):2589-2597

Xiang-Hong Xu et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009 Update *Endocr Rev.* 2010 August; 31(4): 447–505.

Yan Guo et al IL21R and PTH May Underlie Variation of Femoral Neck Bone Mineral Density as Revealed by a Genome-wide Association Study *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 25, No. 5, May 2010, pp 1042–1048

Yao-Zhong Liu et al. Powerful Bivariate Genome-Wide Association Analyses Suggest the SOX6 Gene Influencing Both Obesity and Osteoporosis Phenotypes in Males *PLoS ONE*, 1 August 2009,

Volume 4, Issue 8

Yi-Hsiang Hsu and Douglas P. Kiel et al. Genome-Wide Association Studies of Skeletal Phenotypes: What We Have Learned and Where We Are Headed J Clin Endocrinol Metab. 2012 October; 97(10): E1958–E1977.

Yi-Hsiang Hsu et al. An Integration of Genome-Wide Association Study and Gene Expression Profiling to Prioritize the Discovery of Novel Susceptibility Loci for Osteoporosis-Related Traits. Plo 2010 Jun 10;6

VDR1

Introduzione

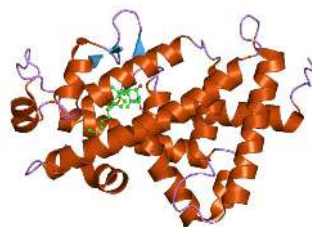
Il gene VDR fornisce istruzioni per produrre una proteina chiamata recettore della vitamina D (VDR), che consente all'organismo di rispondere alla vitamina D.

Questa vitamina può essere acquisita da alimenti nella dieta o prodotta nel corpo con l'aiuto dell'esposizione alla luce solare.

La vitamina D è coinvolta nel mantenimento del corretto equilibrio di diversi minerali nel corpo, tra cui calcio e fosfato, che sono essenziali per la normale formazione di ossa e denti. Uno dei ruoli principali della vitamina D è il controllo dell'assorbimento di calcio e fosfato dall'intestino nel sangue. La vitamina D è anche coinvolta in diversi processi non correlati alla formazione di ossa e denti.

La proteina VDR si lega (lega) alla forma attiva di vitamina D, nota come calcitriolo. Questa interazione consente a VDR di collaborare con un'altra proteina chiamata recettore del retinoide X (RXR). Il complesso risultante si lega quindi a particolari regioni del DNA, note come elementi di risposta della vitamina D, e regola l'attività dei geni sensibili alla vitamina D. Attivando o disattivando questi geni, il complesso aiuta a controllare l'assorbimento di calcio e fosfato e altri processi.

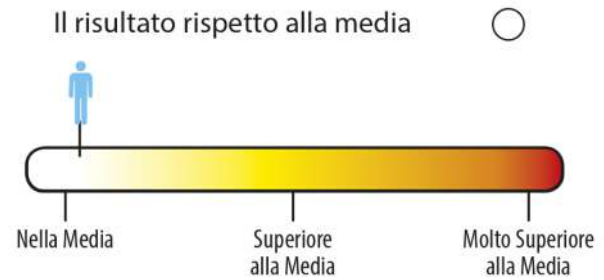
Sebbene il meccanismo non sia completamente compreso, la proteina VDR è anche coinvolta nella crescita dei capelli. Gli studi suggeriscono che questo processo non richiede il legame con il calcitriolo.



Disegno del recettore

Pannello VDR1: Livello 1

Wild type (genotipo comune)



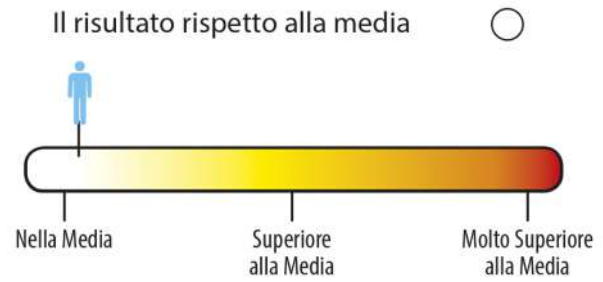
Pannello VDR1: Livello 1

Risultato dell'analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs2228570	G	AA

Pannello VDR2 - Livello 1

wild type (genotipo comune)



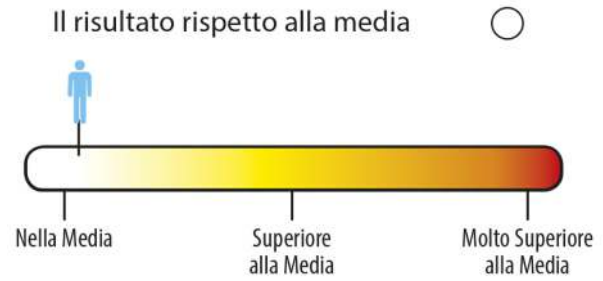
Pannello VDR2 - Livello 1

Risultato dell'analisi

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs731236	G	TT

Pannello VDR3 - Livello 1

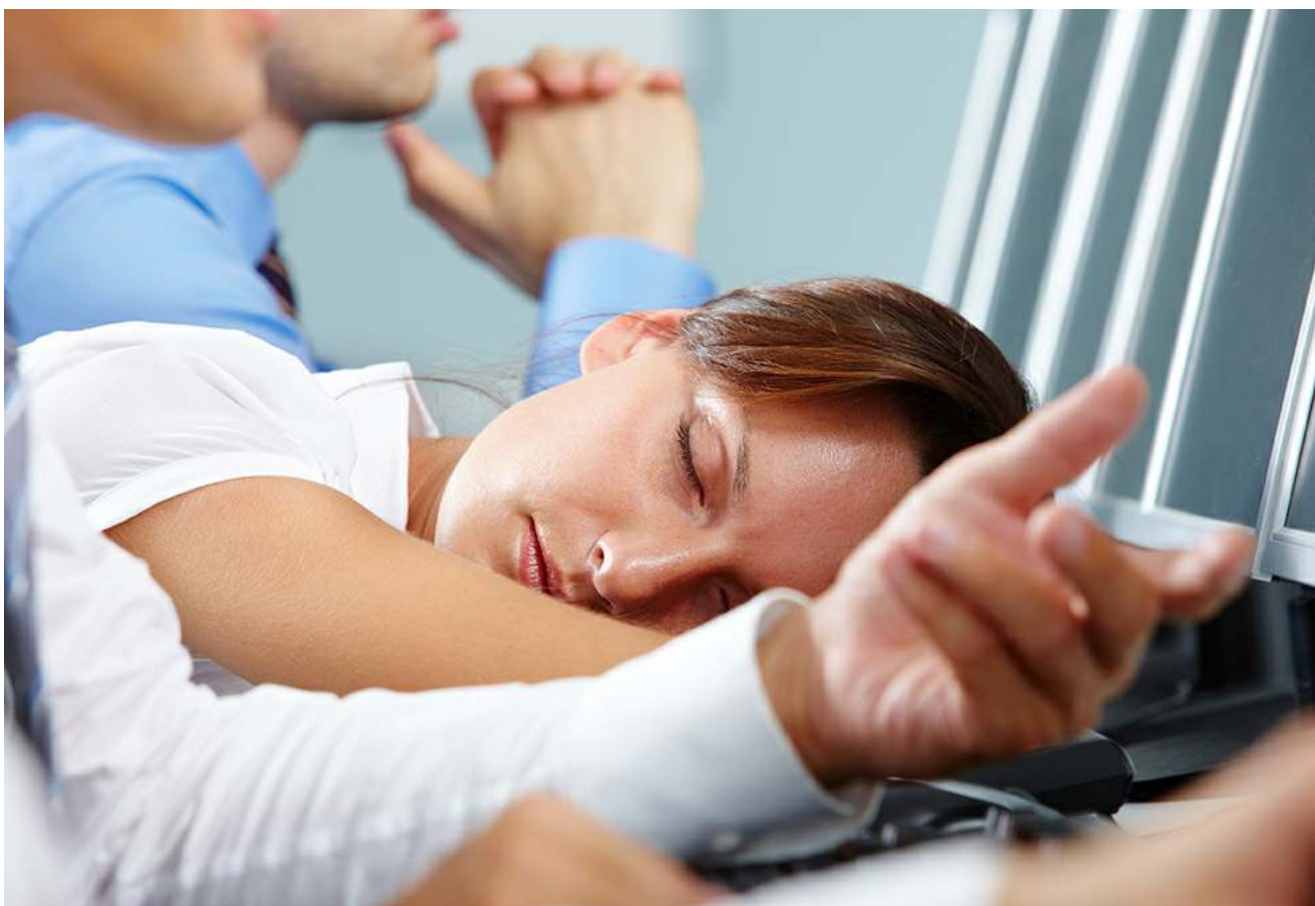
Wild type (genotipo comune).



Pannello VDR3 - Livello 1

Risultati delle analisi

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs1544410	T	AG



Sindrome da Fatica Cronica (CFS)

Si stima che la Sindrome da Fatica Cronica (CFS) possa affliggere 300000 Italiani circa, lo 0,4% della popolazione in Europa e in Nord America con un costo di 9 miliardi di dollari l'anno in perdita di produttività sul lavoro dovuta all'assenza causata dalla malattia solo negli Stati Uniti.

La causa e la patogenesi della CFS sono ancora poco chiare, ma sono stati studiati i fattori predisponenti, meccanismi fisiopatologici, genetici e immunologici, disfunzioni del sistema neuroendocrino, disturbi cognitivi, forme secondarie, correlazione tra CFS e post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari, sindrome da fatica cronica post infettiva, la fatica correlata ai tumori e alle terapie oncologiche, oltre che i trattamenti.



Lo stato dell'arte delle conoscenze in materia di CFS è stato riportato nell'ultimo libro sulla CFS del Prof. Umberto Tirelli *La stanchezza quando diventa una malattia: La sindrome da fatica cronica (C.F.S.)* - SBC Edizioni - sulla base di un'ampia analisi delle metodologie utilizzate e di valutazioni delle diagnosi differenziali e dei fattori socio-culturali ed epidemiologici. Al momento non ci sono test di laboratorio specifici per una diagnosi di CFS, anche se vi sono esami che possono identificare altre patologie caratterizzate da Fatica Cronica. Tuttavia, studi precedenti indicano differenze significative nei modelli di espressione genica nei leucociti del sangue periferico tra i pazienti con CFS e individui sani o con altre patologie. Anche se molti di questi studi non hanno identificato geni predittivi per una diagnosi di CFS sulla base della loro espressione, è stato dimostrato in precedenza che i livelli di espressione di 44 geni, potrebbero distinguere i pazienti

con CFS dai gruppi di controllo sani. Alcuni studi hanno identificato caratteristiche molto rilevanti per la patogenesi della CFS, come l'infezione virale; una funzione immunitaria anomala; un'esposizione alle tossine, a sostanze chimiche e pesticidi; lo stress; l'ipotensione; livelli di linfociti anomali e disfunzioni neuroendocrine. Tuttavia, i meccanismi di base della malattia e l'interazione nei pazienti con CFS restano da chiarire. Molti di questi studi hanno analizzato l'espressione genica nei pazienti con CFS e in ogni studio i geni associati con il sistema immunitario sono stati di primo piano.

Infine, i familiari dei pazienti con CFS sembrano essere più predisposti a sviluppare astenia cronica e CFS. (Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES; Zainal; Middleton; Paykel (2001). "A family history study of chronic fatigue syndrome". *Psychiatr Genet* 11 (3): 123–8.)

Sindrome da Fatica Cronica (CFS)

Introduzione

La sindrome da fatica cronica è una malattia multifattoriale idiopatica che viene descritta da un rapporto dell'Institute of Medicine (IOM) pubblicato nel febbraio 2015 come una «malattia sistemica, complessa, cronica e grave», caratterizzata da una profonda stanchezza, disfunzioni cognitive, alterazioni del sonno, manifestazioni autonome, dolore e altri sintomi, che sono peggiorati da uno sforzo di qualsiasi tipo.

Essa viene indicata come malattia seria, di lungo periodo che colpisce molti apparati dell'organismo, riducendo o impedendo le normali attività dei pazienti, talvolta confinandoli a letto. I sintomi sono ricondotti essenzialmente a severa fatica, disturbi del sonno e peggioramento dei sintomi a seguito di sforzi (PEM), a cui possono aggiungersi problemi cognitivi e di concentrazione, dolore e stordimento. Già in precedenza i CDC avevano riconosciuto la CFS come una malattia devastante e complessa che comporta una fatica schiacciante e una miriade di altri sintomi che non vengono migliorati dal riposo e che possono peggiorare dopo l'attività fisica o uno sforzo mentale, nonché una riduzione sostanziale del livello di attività dei pazienti rispetto a quello che potevano sostenere prima di ammalarsi.

Essa colpisce in prevalenza le donne e può colpire anche bambini e adolescenti.

La CFS può gravemente compromettere la capacità dei pazienti di condurre una vita normale.

Molte persone con CFS hanno difficoltà a completare le attività quotidiane e almeno un quarto di esse è stata obbligata a letto per tempi prolungati a causa della malattia. La malattia può quindi avere ricadute sociali importanti per quanto riguarda il mondo del lavoro o delle attività professionali in generale, dato che può indurre ad assenza dal posto di lavoro o al vero e proprio isolamento sociale.

Ogni individuo reagisce in modo diverso alla malattia e può sviluppare un alto numero di sintomi. Può comparire o esacerbarsi (spesso temporaneamente) anche dopo un'influenza e talvolta in comorbilità con la fibromialgia.

Essa presenta una gamma di anomalie neurologiche, immunologiche e del sistema endocrino, che spesso riducono (almeno all'esordio e nelle fasi acute) la capacità lavorativa del soggetto del 50% o più, a causa della debolezza generale e della facilità a stancarsi. Generalmente ricorrono:

- fatica cronica (es. astenia, sia generalizzata sia in zone specifiche) persistente per almeno 6 mesi che non è alleviata da riposo, che si esacerba con piccoli sforzi e che provoca una sostanziale riduzione dei livelli precedenti delle attività occupazionali, sociali o personali;
- presenza regolare di quattro o più dei seguenti sintomi, anche questi per almeno 6 mesi:

- disturbi della memoria e della concentrazione tali da ridurre i precedenti livelli di attività occupazionale e personale;
- faringite;
- dolori o gonfiore delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari;
- dolori muscolari e delle articolazioni senza infiammazioni o rigonfiamento delle stesse;
- cefalea di tipo diverso da quella presente eventualmente in passato;
- sonno non ristoratore;
- debolezza post-esercizio fisico, che perdura per almeno 24 ore.
- Altri sintomi: parestesia, acufeni, problemi di equilibrio, sintomi che imitano la neuropatia (dolori e parestesie in alcune innervazioni, come nella sindrome del tunnel carpale o la sindrome del tunnel cubitale), disturbi respiratori, sinusite, crampi, spasmi, atassia, tremore, fascicolazioni, mioclonia, sintomi simil-influenzali, sudore notturno[41], febbre intermittente, vista offuscata, problemi intestinali, problemi ginecologici, confusione, dispepsia, aumento di peso, insofferenza al caldo, al freddo e all'umidità.



La sindrome ricorre prevalentemente in individui giovani o di mezza età, con una prevalenza delle donne sugli uomini di 1.8, ma può presentarsi in bambini; molto raramente si presenta la prima volta in soggetti di età avanzata, che invece soffrono già di indebolimento a causa dell'età.

Non esiste ancora alcun marcatore biologico o test di laboratorio universalmente acclarato che identifichi con certezza la sindrome o le patologie affini, per cui la diagnosi è spesso sintomatica e differenziale. Solo di recente sono stati individuati diversi possibili marcatori biologici. Lo IOM nel suo rapporto del 2015 ha definito nuove caratterizzazioni diagnostiche. Agli esami non risultano solitamente alterazioni di marcatori normali come il CPK, e all'elettromiografia non sono presenti

segni estesi di denervazione, al massimo di sofferenza muscolare, talvolta correlata o autonoma (dovuta a cause meccaniche come l'ernia del disco). In certi casi vengono eseguiti risonanza magnetica o biopsia muscolare per escludere miopatie come la distrofia muscolare o la sclerosi multipla.

Per presupporre una diagnosi di fatica cronica è necessario escludere altre possibili cause: Malattia di Lyme e neuroborreliosi, Miastenia gravis, Tumori (specialmente linfoma e altre neoplasie), Distrofia muscolare e miopatie, Sclerosi multipla, AIDS, Diabete mellito, Gastrite cronica atrofica autoimmune con anemia perniziosa, Disturbi endocrini come Ipotiroidismo e ipertiroidismo, Malattie cardiache/epatiche/renali/polmonari/Epatite, Cirrosi biliare primitiva, Patologie osteoarticolari gravi (artrosi, mielopatia e artrite), Narcolessia, Malattia del motoneurone ed altre patologie neuromuscolari, Sindrome di Sjögren, Spasmofilia, Sindrome di Guillain-Barré, Lupus eritematoso sistemico, Sarcoidosi, Sclerodermia, Vasculiti, Obesità grave, Sindrome miositica tensiva, Tossicodipendenza e alcolismo, Bulimia e anoressia nervosa, Apnea notturna, Insonnia grave, Gravi disturbi psichici (schizofrenia, disturbo bipolare grave, depressione maggiore), Effetti collaterali di farmaci, Malattia di Addison, Intossicazione cronica da metalli pesanti (es. saturnismo), Comorbilità.

La CFS può essere associata alle seguenti patologie: Fibromialgia, Sensibilità chimica multipla, Sindrome del colon irritabile, Sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS), Ipotensione ortostatica, Insonnia o ipersonnia, Cistite interstiziale, Sindrome delle fascicolazioni benigne, Insulinoresistenza, Sindrome metabolica, Disturbi ginecologici e Sindrome dell'ovaio policistico, Celiachia e intolleranze al glutine, Disbiosi e Sindrome da permeabilità intestinale, Sindrome della Guerra del Golfo, Sindrome delle gambe senza riposo, Disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, Disturbi d'ansia (es. disturbo ossessivo-compulsivo), Sindrome da deficit di attenzione e iperattività, Depressione reattiva, Alcune sindromi autoimmuni (allergie, vitiligine, psoriasi, ecc.), Neuropatie, Disturbi della colonna vertebrale (es. radicolopatia), Tremore essenziale, Sindrome da iperventilazione, Eziologia e fisiopatologia.

Essendo una malattia multifattoriale e non essendoci ancora marcatori biologici ed esami specifici universalmente acclarati, la CFS è difficile da identificare come un'entità nosografica singola e alcuni ricercatori la considerano come un "termine ombrello" per una grande varietà di malattie sottostanti, che possono andare dall'ansia correlata a intolleranza all'esercizio, a molte altre patologie che consistono in danni neurologici o mitocondriali, risultanti in insufficiente produzione di energia, o disfunzioni autoimmuni. Le possibili cause sono state divise in fattori neurologici, psicologici o psicosociali o influenze, infezioni, fattori immunologici, fattori endocrini e fattori genetici.

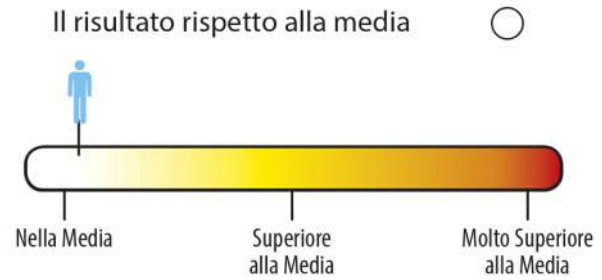
Sebbene oggi sia stata classificata dall'Organizzazione mondiale della sanità sotto le malattie del sistema nervoso, l'eziologia della CFS è al momento sconosciuta. Le cause di questa sindrome, diffusa senza un concreto discriminante in tutto il mondo, sono tuttora oggetto di studio. Sono ipotizzati per l'appunto modelli multifattoriali: ad esempio, aspetti genetici ed ambientali, situazioni come un'intossicazione chimica, infezioni virali come l'Epstein-Barr o altri, quali ad esempio infezioni batteriche, si ipotizza che potrebbero attivare sintomi tipici della CFS.

Le possibili cause ipotizzate sono affini a quella della fibromialgia.

La CFS è associata ad una risposta immunologica abnorme allo sforzo, all'incapacità di recuperare da sforzo ridotto, ad anomalie neuroendocrine, riducenti la funzione dei linfociti natural killer, e a forme di intolleranza ortostatica tra cui la sindrome da tachicardia ortostatica posturale, l'ipotensione neuro-mediata, l'ipotensione ortostatica, le anomalie del microbiota umano intestinale oltre alle cause più studiate, che seguono nel dettaglio (autoimmunità, cause endocrine, neuromuscolari-metaboliche, tossico-ambientali, ecc.). Ci sono molti studi in corso, ma la reale fisiopatologia resta ignota.

Livello di suscettibilità 1

Esiste una suscettibilità genetica **sovrapponibile alla popolazione di riferimento** allo sviluppo di astenia cronica nel corso della vita, compresa la sindrome da fatica cronica (CFS).



Livello di suscettibilità 1

La diagnosi di CFS rimane comunque soltanto clinica. Pertanto si raccomanda di ricevere un consulto da uno specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COMT	rs4633	T	TC
COMT	rs4646312	C	TC
COMT	rs6269	G	AG
HTR2A	rs6311	T	TC
HTR2A	rs6313	A	TC
MRPS6	rs543736	G	GG
NR3C1	rs852977	A	AG
SLC6A4	rs2066713	A	TC
TNF	rs1799724	T	CC

Bibliografia

Goertzel BN., et al. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006 Apr;7(3):475-83.

Cifuentes RA., et al. Supervised selection of single nucleotide polymorphisms in chronic fatigue syndrome. *Biomedica*. 2011 Oct-Dec;31(4):613-21.

Frampton D., et al. Assessment of a 44 Gene Classifier for the Evaluation of Chronic Fatigue Syndrome from Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression. *PLoS One*. 2011 Mar 30;6(3):e16872.

Fukuda S., et al. Association of monoamine-synthesizing genes with the depression tendency and personality in chronic fatigue syndrome patients. *Life Sci*. 2013 Feb 27;92(3):183-6.

Huang LC., et al. A comparison of classification methods for predicting Chronic Fatigue Syndrome based on genetic data. *J Transl Med*. 2009 Sep 22;7:81.

Norheim KB., et al. A possible genetic association with chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome: a candidate gene study.. *Rheumatol Int*. 2014 Feb;34(2):191-7.

Rajeevan MS., et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav*. 2007 Mar;6(2):167-76.

Shimosako N., et al. Use of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) to distinguish gene expression subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Clin Pathol*. 2014 Dec;67(12):1078-83.

Smith AK., et al. Convergent genomic studies identify association of GRIK2 and NPAS2 with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. 2011;64(4):183-94.

Smith AK., et al. Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Feb;33(2):188-97.

Carlo-Stella N., et al. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):179-82.

Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES; Zainal; Middleton; Paykel (2001). "A family history study of chronic fatigue syndrome". *Psychiatr Genet* 11 (3): 123–8.



Cardiologia

La cardiogenomica è lo studio di geni e loro mutazioni che predicono il rischio di alcune malattie dell'apparato cardiovascolare.

I polimorfismi genici studiati nel test cardiogenomica definiscono uno strumento d'indagine predittiva utile a verificare la potenziale suscettibilità a sviluppare: infarto del miocardio precoce (MI), aneurisma dell'aorta, placche carotidiche, calcificazioni delle arterie, malattia coronarica in genere.

E' bene sottolineare che questo strumento diviene "utile" se applicato nel contesto di una più ampia valutazione clinica del rischio cardiaco, con particolare riferimento ai cosiddetti "fattori modificabili" (ad es. fumo, essere in sovrappeso o obesi, inattività fisica, ecc.) legati allo stile di vita. Lo scopo della genomica cardiovascolare è quello di applicare tutte queste conoscenze alla medicina personalizzata per sviluppare terapie mirate destinate nello specifico al genotipo individuale.



Infarto del miocardio (MI)

Introduzione

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nelle nazioni industrializzate.

L'OMS ha individuato numerosi fattori di rischio che possono compromettere la salute del cuore; alcuni dei suddetti fattori, come ad es. obesità e sovrappeso, fumo di sigaretta, abuso di alcool, sedentarietà, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa e diabete mellito sono suscettibili di correzione mediante opportune modifiche dello stile di vita; al contrario, la suscettibilità genetica, ove riscontrata non è modificabile; pur tuttavia, è possibile attraverso opportuni cambiamenti dello stile di vita minimizzare questo rischio legato alla suscettibilità genetica.



Studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) hanno identificato diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) associati al rischio d'infarto e morte improvvisa. Una regione genomica sul cromosoma 9p21 è stata identificata come strettamente associata ad un aumento della suscettibilità alla malattia coronarica (CAD)- Studio PROCARDIS. La migliore comprensione della fisiopatologia cardiovascolare raggiunta attraverso la ricerca genetica offre nuove opportunità per la previsione, la prevenzione ed il trattamento.

Esistono attualmente prove sufficienti per giustificare l'uso di un punteggio di rischio genetico sulla base di SNPs identificati attraverso l'approccio genomico. Vi sono delle linee guida che aiutano i professionisti nella scelta della migliore strategia per i singoli soggetti, una sorta di tabella del rischio suddivisa in alto, intermedio e basso che, in aggiunta ai tests di suscettibilità genetica, potrebbero innalzare sensibilmente l'efficacia dei trattamenti.

Livello di suscettibilità 2

Il profilo analizzato indica un livello di suscettibilità superiore alla media; ciò significa che bisogna prestare particolare attenzione ai fattori di rischio ambientali.



Raccomandazioni

E' raccomandata una consulenza specialistica per meglio definire una strategia di prevenzione adeguata al proprio profilo di rischio. I fattori ritenuti in qualche modo corresponsabili di un rischio elevato secondo le linee guida mondiali includono: abitudini al fumo, dieta, BMI, sedentarietà, assetto lipidico, pressione del sangue, stile di vita in genere.

Approfondimenti

Atteso che ci sia una forte influenza genetica dovuta ad una o più mutazioni, dagli USA arrivano le nuove linee guida sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. L'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC) hanno diffuso nuove linee guida incentrate sulla prevenzione attraverso una nuova visione della valutazione dei rischi e la gestione dei livelli di colesterolo, dello stile di vita e del peso corporeo.

Nuovo algoritmo per calcolare il rischio d'infarto:

Un documento descrive una nuova equazione per la stima di andare incontro ad un evento cardiovascolare nei 10 anni successivi, basata sulla combinazione dei risultati di 5 ampi studi di coorte su popolazioni di diversa razza e provenienza geografica, tra cui il Framingham Heart Study (FHA), l'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, il Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) ed il Cardiovascular Health Study (CHS). L'equazione tiene conto di diversi parametri, tra cui età del soggetto, sesso, colesterolo totale, HDL, pressione arteriosa sistolica, eventuale trattamento antipertensivo, presenza di diabete e abitudine al fumo. Tutto questo associato alla cardiogenomica potrebbe rappresentare una strategia rivoluzionaria per contrastare una delle patologie più diffuse al mondo che ogni anno colpisce un numero elevato di

persone.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
9p21.3	rs10757278	A	GG
9p21.3	rs10757274	G	GG
9p21.3	rs2383207	G	GG
BAZB2	rs174230	T	AG
CXCL12	rs1746048	C	TC
MRPS6/KCNE2	rs9982601	T	TC
MTHFD1L	rs6922269	A	GG
PCSK9	rs11206510	C	TT

Approfondimenti diagnostici e valutazione clinica di laboratorio

Indagini strumentali per valutare la “salute” del cuore saranno consigliati dallo specialista. E' importante eseguire periodicamente uno screening di esami del sangue che ci aiutano a capire la presenza o meno di fattori di rischio ritenuti modificabili:

- colesterolo totale (max 200mg/100ml)
- HDL o colesterolo cosiddetto “buono” (30-70mg/100ml)
- LDL o cosiddetto colesterolo “cattivo” (max 100mg/100ml)
- glicemia (70-100mg/100ml)
- trigliceridi (max 170/100ml)
- misurare la pressione arteriosa
- controllare il peso corporeo.

Approfondimenti diagnostici

Ecco alcune indicazioni e suggerimenti da seguire:

- Eseguire periodicamente indagini strumentali e di laboratorio.
- Conoscere i livelli di colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi e glicemia.
- Misurare la pressione del sangue.

Tenere sotto controllo i sintomi più comuni premonitori includono fastidio al torace o dolore, sensazione di pienezza che può regredire e ripetersi, disagio nella parte superiore del corpo ad una o entrambe le braccia, schiena, collo, mandibola, stomaco, mancanza di respiro, nausea o vomito, capogiri/svenimenti, sudare freddo.

Approfondimenti e suggerimenti

Senza il cuore e la circolazione non funziona niente! Ogni giorno, il cuore pompa ininterrottamente sangue nei vasi sanguigni rifornendo di ossigeno il cervello e gli altri organi. Affinchè il cuore e i vasi sanguigni, malgrado quest'enorme lavoro, restino a lungo sani, dobbiamo averne cura. In 9 infarti cardiaci su 10 hanno influito dei fattori che si possono misurare e controllare (Fondation Suisse de Cardiologie). Se teniamo sotto controllo tutti quei fattori di rischio ritenuti "modificabili" vi è un'elevata probabilità di restare sani a lungo. In conclusione, il test di cardiogenomica è utile se interpretato correttamente; dovrebbe essere proposto a tutti i componenti di una famiglia per identificare eventualmente la suscettibilità genetica.

Tutti i soggetti appartenenti a famiglie con predisposizione all'infarto hanno una tara ereditaria (Fondazione Svizzera di Cardiologia). Nella maggior parte dei casi, un'elevata suscettibilità genetica all'infarto può essere compensata conducendo una vita sana. Condurre una vita sana significa conoscere i propri valori ed adeguare il proprio stile di vita riducendo o eliminando i fattori cosiddetti "modificabili".

E' buona norma misurare periodicamente la pressione del sangue, controllare i valori di colesterolo totale, colesterolo LDL (o cattivo), colesterolo HDL (o buono), trigliceridi, glicemia; astenersi dal fumo, praticare regolare attività fisica, mangiare in modo sano ed equilibrato, ridurre il peso corporeo se necessario.

In presenza di uno o più fattori di rischio, un trattamento precoce può ridurre il rischio d'infarto cardiaco in giovane età. Gli studi scientifici dimostrano chiaramente l'efficacia preventiva di uno stile di vita sano per il cuore.

"la dieta può ridurre l'effetto negativo di alcune mutazioni individuate sulla regione del cromosoma 9p21 (Plos Med 2011 oct:8-10)"; numerosi sono gli SNPs (polimorfismi a singolo nucleotide) associati a rischio di infarto del miocardio che sono stati identificati in una regione sul cromosoma 9 conosciuta come 9p21 (forte associazione!).

Diversi studi scientifici hanno dimostrato che questi SNPs sono associati con il rischio MI (infarto del miocardio) nell'etnia caucasica (origine europea) (Atherosclerosis, 2013jun; 228(2); 400-5; GWAS).

Bibliografia

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Arking DE1, Junttila MJ et al., Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals; PLoS Genet. 2011 Jun;7(6)	2011	European	2500000	1283	20000	1,8X10 ⁻¹⁰
Broadbent HM, Peden JF et al., Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p; Hum Mol Genet. 2008 Mar 15;17(12):1806-14	2008	European	11	4251	4443	6X10 ⁻¹³
Guella, Asselta, Ardissino et al., Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population; J Lipid Res. 2010 Nov;51(11):3342-9	2010	European	23	1880	1880	4,9X10 ⁻⁴
Helgadottir A1, Thorleifsson G et al., A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction; Science. 2007 Jun 8;316(5830):1491-3	2007	European	2	4587	12767	1X10 ⁻⁴

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Myocardial infarction Consortium, Kathiresan S et al., Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants; Nat Genet. 2009 Mar; 41(3): 334-341	2009	European	554	2967	3075	1,75X10-6
Saade S.,Cazier JB et al., Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease; Plos One, 2011; 6(12)	2011	European	10	1500	1727	3,5X10-3
Scheffold T1, Kullmann S et al.,Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry; BMC Cardiovasc Disord. 2011 Mar 7	2007	European	6	976	1000	1X10-4
Schunkert H1, König IR et al., Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease; Nat Genet. 2011 Mar 6;43(4):333-8	2011	European	13	22233	64762	2X10-9

Aneurisma dell'aorta addominale

Introduzione

L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è una dilatazione anomala localizzata nell'aorta addominale, con una netta predilizione per il sesso maschile.

L'aorta addominale è la più coinvolta dell'aneurisma. Ciò è dovuto alle particolari condizioni idrodinamiche che caratterizzano il flusso ematico attraverso il segmento addominale dell'aorta. L'aneurisma dell'aorta addominale è asintomatico. Vi sono numerosi studi in corso per esaminare i determinanti genetici dell'AAA, compresi gli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) e studi di linkage DNA. Alcuni GWAS recentemente hanno identificato una forte associazione con un aumentato rischio per la presenza di alcuni SNPs localizzati in diversi geni e l'interazione con mutazioni su altri geni. Inoltre, un marker localizzato su 9p21 è fortemente associato ad un aumentato rischio di AAA. Il profilo di polimorfismi analizzato e che ha evidenziato la presenza di alcuni polimorfismi significativi per rischio di AAA depone per una maggiore attenzione rispetto a quei fattori non genetici che possono essere sicuramente modificati abbassando significativamente il livello di rischio e cioè i fattori ambientali. Essi includono oltre all'età, al sesso, alle condizioni familiari del soggetto, il fumo di sigaretta, l'inattività fisica, la dieta, lo stress.



Livello di suscettibilità 2

L'analisi dei polimorfismi indagati suggerisce un livello di suscettibilità leggermente superiore alla media



Raccomandazioni

Si consiglia di rivolgersi ad uno specialista che meglio saprà consigliare una strategia mirata, "affine" al proprio profilo di rischio genetico tenendo altresì conto dello status sociale, storia familiare di eventi cardiovascolari, dieta, colesterolo e pressione arteriosa.

Approfondimenti

Se presente un rischio aumentato sulla base degli SNPs indagati, è opportuno seguire alcuni consigli pratici. Eseguire uno screening dell'aneurisma dell'aorta, ossia diagnosi precoce della dilatazione dell'aorta, l'arteria che porta il sangue dal cuore a tutto l'organismo; la rottura è la complicanza più grave che può capitare quando i diametri superano i 5 cm. L'aneurisma è prevedibile, si può scoprire e riparare prima che sia troppo tardi. Esame d'elezione per la diagnosi precoce consiste nella misurazione del diametro di quest'arteria con un'ecocardiogramma.

Alcuni suggerimenti possono essere: migliorare il proprio stile di vita, controllare la pressione arteriosa, ridurre il sovrappeso, abolire fumo e alcool.

Lettura per approfondimenti: Update on abdominal aortic aneurysm research : from clinical to genetic studies (Kuivaniemi H et al., Scientific, 2014; Systematic review and metanalysis of the growth and ruptur rates of small abdominal aortic aneurysm (Thompson SG et al., Health Technol Asses, 2013).

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
9p21	rs10757278	G	GG
DAB2IP	rs7025486	A	AG

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
LRP1	rs1466535	G	CC

Approfondimenti e suggerimenti

In presenza di un'elevata suscettibilità si raccomanda di consultare uno specialista che saprà definire un protocollo di prevenzione atto a minimizzare il rischio globale rispetto ad un'elevata sensibilità genetica.

In ogni caso è buona prassi rispettare i seguenti consigli: non fumare praticare regolarmente attività fisica mangiare sano ed in modo equilibrato, quindi ridurre il consumo di grassi, il sale ed evitare dosi eccessive di cibo; dimagrire per chi è in sovrappeso non bere alcolici tenere sotto controllo i valori di glicemia, colesterolo totale, LDL, HDL e se si è ipertesi seguire un'alimentazione a ridotto contenuto di sodio.

Inoltre, in caso di predisposizione familiare o aumentata suscettibilità genetica, è bene praticare periodicamente indagini di laboratorio e strumentali che vi saranno consigliate.

Riassumendo i principali fattori che possono contribuire all'insorgenza della patologia sono: età ipertensione fumo vasculite predisposizione genetica diabete ipercolesterolemia sedentarietà obesità sesso maschile.

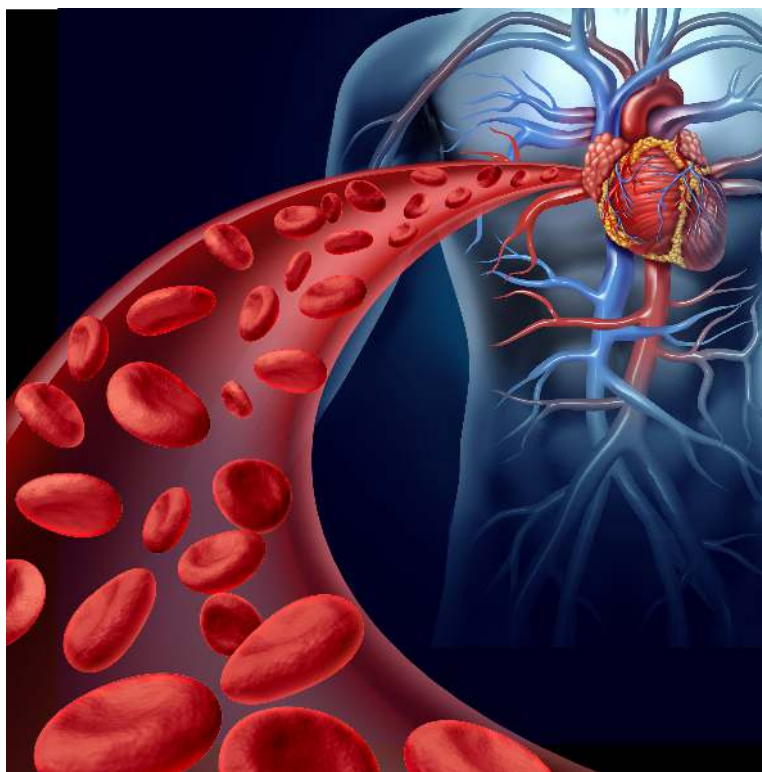
Bibliografia

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Gretarsdottir S1, Baas AF et al., Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm; Nat Genet. 2010 Aug;42(8):692-7	2010	European	293677	1292	30503	4,6X10 ⁻¹⁰
Thompson AR1, Golledge J et al., Sequence variant on 9p21 is associated with the presence of abdominal aortic aneurysm disease but does not have an impact on aneurysmal expansion; Eur J Hum Genet. 2009 Mar;17(3):391-4	2009	European	1	741	1366	1,2x10 ⁻¹²

Placche carotidee

Introduzione

L'aterosclerosi è una forma caratterizzata da infiammazione cronica delle arterie di grande e medio calibro, tra cui le carotidi, che insorge a causa di fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito, ipertensione, obesità, iperomocisteinemia e molto probabilmente caratteristiche genetiche.



Numerosi studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) conclusi e molti in corso suggeriscono che vi è una forte correlazione tra caratteristiche genetiche e aumentato rischio di placche carotidee, sebbene i fattori ambientali giochino un ruolo importante. L'aterosclerosi è la principale causa di malattia coronarica e un aiuto dalla medicina preventiva e predittiva potrebbe ridurre significativamente il numero di persone che ogni anno si ammalano di tale patologia.

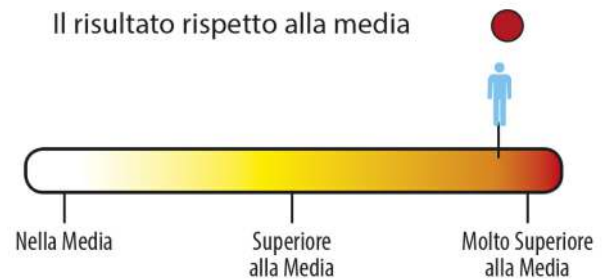
In caso di manifesta predisposizione genetica correlata ai fattori di rischio ambientali e comunque in presenza di un fenotipo con tutte le

caratteristiche comprese nella tabella di rischio si consiglia vivamente di richiedere la consulenza dello specialista che saprà consigliare come poter minimizzare il rischio.

Allora diventa determinante riflettere sul proprio stile di vita eventualmente eliminando tutti quei fattori, che concorrono ad aumentare notevolmente un rischio già esistente, tra cui fumo di sigaretta, inattività fisica, dieta, ecc.

Livello di suscettibilità 3

Il risultato è decisamente superiore alla media della popolazione di riferimento.



Raccomandazioni

E' richiesto un livello particolare di attenzione; pertanto, si consiglia una consulenza specialistica per meglio valutare e decidere quale strategia preventiva attuare.

Approfondimenti

Le arterie carotidee sono flessibili e dotate di pareti interne lisce; a seguito di un fenomeno chiamato aterosclerosi le loro pareti possono tuttavia andare incontro ad un progressivo irrigidimento accompagnato dalla riduzione del lume interno. Tale processo, detto placche ateromatose, è dovuto principalmente a depositi di grassi, proteine, tessuto fibroso e altri detriti cellulari.

Oltre alla componente genetica, i fattori da tenere sotto controllo sono:

- pressione arteriosa
- assetto lipidico
- peso corporeo
- evitare il fumo
- controllare i livelli di glicemia
- praticare attività fisica
- evitare di essere in sovrappeso o obesi

Inoltre risultano utili indagini strumentali e di laboratorio per la valutazione della funzionalità carotidea.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
9p21	rs10757278	G	GG

Approfondimenti e suggerimenti

E' una delle tante cause di malattie cardiovascolari. Tra i fattori che maggiormente contribuiscono alla formazione troviamo eccesso di colesterolo e processo degenerativo dovuto probabilmente a predisposizione genetica.

La prevenzione è senza ombra di dubbio la migliore strategia da adottare per ridurre l'incidenza. Conoscere tali fattori porterà sicuramente ad una prevenzione mirata e di conseguenza ad una riduzione di eventi negativi ad essa legati. Per meglio definire una terapia preventiva personalizzata sarà necessario fare un profilo personale dei fattori di rischio. Anzitutto mettere in atto una serie di misure di tipo comportamentale (smettere di fumare, modificare la dieta, praticare attività fisica) e di tipo terapeutico (controllare la pressione, misurare i livelli di colesterolo, trigliceridi, LDL, HDL, glicemia).

I fattori di rischio reversibili sono:

- elevati livelli di lipidi sierici
- ipertensione arteriosa
- fumo
- diabete mellito
- obesità
- sedentarietà
- iperomocisteinemia

Fattori irreversibili:

- età,
- sesso maschile,
- storia familiare ed eventuale ereditarietà.

In ogni caso richiedere la consulenza dello specialista che saprà ben consigliare su quali provvedimenti adottare.

Bibliografia

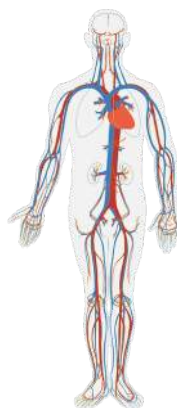
GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Helgadóttir A 1 , Thorleifsson G et al.,The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm;Nat Genet. 2008 Feb;40(2):217-24	2007	European	1	4587	12767	1,2X10-12
Chan K et al.,Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden: a collaborative meta-analysis;J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 5;61(9):957-70	2013	European	114	20987	33673	6x10-3

Malattia coronarica

Introduzione

Notevoli progressi sono stati compiuti negli ultimi anni per definire, individuare e modificare i fattori di rischio per le patologie cardiovascolari e per lo sviluppo di nuove terapie. La maggior parte delle patologie cardiovascolari sono dovute ad un duplice contributo di fattori genetici ed ambientali. Negli ultimi anni sono stati individuati diversi “loci” genetici associati al rischio patologie del cuore.

Diversi GWAS hanno trovato varianti comuni nella regione 9p21 associate alla malattia coronarica come concausa. Gli scienziati hanno concluso che è un’azione poligenica dovuta a mutazioni su più geni che può essere alla base dell’insorgenza di tali affezioni. La malattia coronarica si riferisce ad una condizione in cui si bloccano le arterie che portano sangue al cuore, in tutto o in parte, attraverso deposito di grasso conosciuto come “ateroma”, che in genere comprende sostanze di rifiuto come il colesterolo ed il calcio; un eccessivo accumulo sulle pareti delle arterie restringe lo spazio attraverso il quale il sangue può essere fornito al cuore con la conseguenza di ridurre o limitare il flusso di sangue.



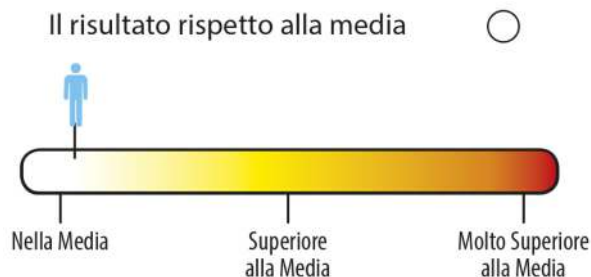
Il Test cardiogenomica può essere utile ad individuare una possibile concausa genetica che assieme ad altri fattori cosiddetti ambientali può innalzare significativamente il rischio di patologia coronarica. Chi fruisce di tale strumento è bene che si rivolga ad uno specialista esperto per l’interpretazione dei risultati e per ricevere consigli su come modificare il proprio stile di vita. Sottoporsi a screening periodici, eliminare fattori di rischio quali fumo, sedentarietà, eccesso di grassi con la dieta sono solo alcuni dei consigli che bisogna seguire.

Per ulteriori approfondimenti si fa riferimento alla bibliografia e per chi lo ritenesse opportuno

siamo dotati di un team di professionisti dalle elevate competenze che opera in modo capillare su tutto il territorio.

Livello di suscettibilità 1

Dalle indagini effettuate su questo profilo genetico emerge un risultato nella media con quello della popolazione di riferimento.



Raccomandazioni

Si raccomanda in ogni caso di seguire i consigli di uno specialista che meglio saprà gestire un programma di prevenzione per la salute del cuore.

Alcuni consigli possono essere:

- cambiare stile di vita può aiutare a prevenire o rallentare la progressione della malattia coronarica (Studio Mayo Clinic),
- smettere di fumare. Il fumo è un fattore di rischio per la malattia coronarica. La nicotina restringe i vasi sanguigni e costringe il cuore a lavorare di più, e il monossido di carbonio riduce l'ossigeno nel sangue e danneggia il rivestimento dei vasi sanguigni. Se fumate, smettere è uno dei modi migliori per ridurre il rischio di un attacco di cuore,
- controllare la pressione sanguigna. La pressione sanguigna ideale è = o inferiore a 120 la sistolica e 80 la diastolica, misurato in millimetri di mercurio (mm Hg) . Controllare il colesterolo totale, HDL e LDL,
- tenere sotto controllo il diabete. Valori normali di glicemia possono aiutare a ridurre il rischio di malattie cardiache,
- praticare attività fisica. L'esercizio fisico aiuta a raggiungere e mantenere un peso corporeo adeguato,
- mangiare cibi sani. Una dieta sana per il cuore, come la dieta mediterranea, che enfatizza i cibi a base vegetale, come frutta, verdura, cereali integrali, legumi e frutta secca e a basso contenuto di grassi saturi, colesterolo e sodio - può aiutare a controllare il peso, la pressione sanguigna e il colesterolo. Mangiare una o due porzioni di pesce alla settimana,
- mantenere un peso normale. Essere in sovrappeso aumenta il rischio di malattia coronarica. Perdere anche solo qualche chilo può aiutare a ridurre la pressione sanguigna e ridurre il rischio di malattia coronarica,
- ridurre lo stress, per quanto possibile. Praticare tecniche per la gestione dello stress, come

il rilassamento muscolare e la respirazione profonda.

Lettura per approfondimenti CDC Centers for Disease Control and Prevention.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CDKN2B-AS1	rs4977574	G	GG
LPA	rs3798220	C	TT
LPA	rs10455872	G	AA

Approfondimenti diagnostici in caso di rischio aumentato

E' una delle principali malattie cardiovascolari.

Tra i principali fattori riconosciuti evidenziamo:

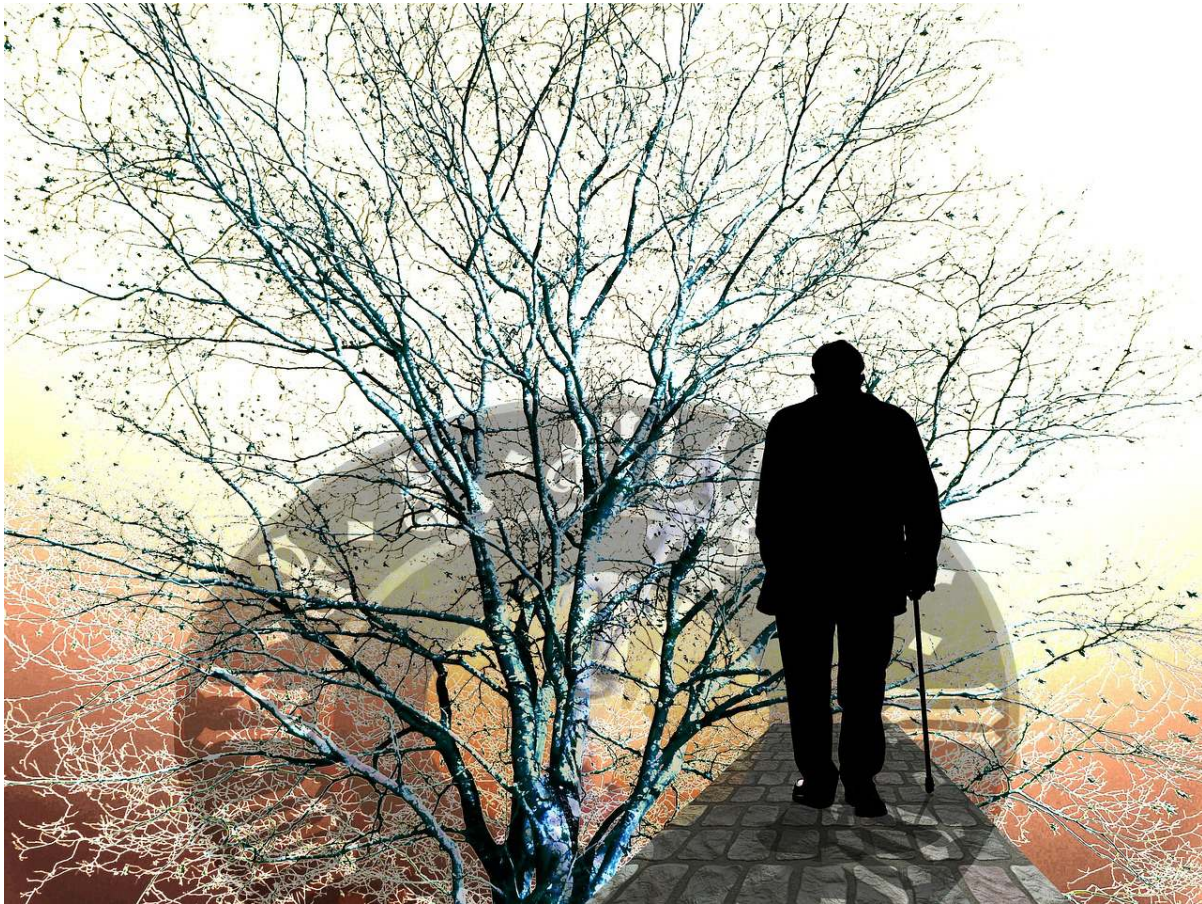
- predisposizione genetica
- età
- sesso maschile
- dislipidemie
- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- sindrome metabolica
- tabagismo

Nei casi di aumentata suscettibilità genetica e in presenza di fattori concomitanti tra quelli descritti, è bene rivolgersi ad uno specialista che adeguatamente sarà in grado di elaborare un protocollo di prevenzione che prevede modifiche dello stile di vita, cambiamenti nelle abitudini.

Questi strumenti saranno tanto potenti ed efficaci nella prevenzione se “usati” con coscienza e nella consapevolezza che una suscettibilità genetica individuale riscontrata aggiunge un tassello importante nelle mani di chi è preposto a salvaguardare la salute delle persone per una prevenzione “ad hoc” e pertanto solamente così se ne ottimizza la fruibilità.

Bibliografia

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
McPherson R1, Pertsemlidis A et al., A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease; Science. 2007 Jun 8;316(5830):1488-91.	2007	European	50	23000	23000	1X10-12
Chan K et al., Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden: a collaborative meta-analysis; J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 5;61(9):957-70	2013	European	114	20987	33673	6x10-3



Neuro degenerazione

ALZHEIMER

Per “demenza” si intende un disturbo acquisito caratterizzato da un'eccessiva e progressiva perdita di neuroni che porta a un declino delle facoltà cognitive della persona. Una classificazione delle demenze può essere quella che distingue forme primarie (malattia di Alzheimer, demenza con corpi di Lewy, demenza frontotemporale - che derivano dalla compromissione primaria dei neuroni e che sono irreversibili) e forme secondarie (che derivano invece da malattie o disturbi che interessano altri organi od apparati e che possono essere reversibili se la patologia sottostante viene curata in tempo)



La demenza è una condizione che interessa dall'1 al 5% della popolazione sopra i 65 anni di età, con una prevalenza (proporzione di individui di una popolazione che presenta la malattia) che raddoppia poi ogni ulteriori quattro anni di vita. In Italia la demenza interessa il 6,4% delle persone oltre i 65 anni (il 7,2% delle donne, il 5,6% degli uomini). Oltre gli 85 anni di età si arriva al 23,6% per le donne e al 17,6% per gli uomini e si presume che in Italia il numero dei pazienti affetti sia compreso tra 600.000 e 1 milione . In Italia la demenza interessa il 6,4% delle persone oltre i 65 anni (il 7,2% delle donne, il 5,6% degli uomini). Oltre gli 85 anni di età si arriva al 23,6% per le donne e al 17,6% per gli uomini e si presume che in Italia il numero dei pazienti affetti sia compreso tra 600.000 e 1 milione; questo numero è destinato ad aumentare, vista la tendenza all'invecchiamento della popolazione. In America, i dati relativi al 2012 mostrano un numero superiore a 5 milioni di persone che vivono con la MA, con una spesa sanitaria stimata superiore ai 200 miliardi di dollari (1); si calcola che tali numeri potrebbero raddoppiare entro il 2020. La malattia di Alzheimer rappresenta da sola circa il 60% di tutti i casi di demenza. Secondo l'American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselor, la MA può essere classificata, in base all'età d'insorgenza, in: a) Malattia di Alzheimer ad insorgenza precoce (EOAD, Early Onset Alzheimer Disease), che rappresenta il 6-7% di tutti i casi di MA, con età di insorgenza inferiore a 60-65 anni. b) Malattia di Alzheimer ad insorgenza tardiva (LOAD, Late-Onset Alzheimer Disease), che rappresenta il 93-

94% di tutti i casi di MA, con età di insorgenza superiore a 60-65 anni.

Utilizzando invece un criterio basato sulla storia familiare del paziente, possiamo distinguere tre forme di malattia di Alzheimer:

1. Forma familiare a trasmissione Mendeliana autosomica dominante (1% circa di tutti i casi di MA) (2, 3). Sono ben conosciuti i meccanismi legati alle mutazioni in tre geni che sintetizzano tre diverse proteine: proteina precursore dell'amiloide (APP, Amyloid Precursor Protein), presenilina 1 (PSEN1), e presenilina 2 (PSEN2). Le mutazioni in questi geni, in verità rare, causano MA con una quasi completa penetranza, che significa che se l'alterazione genetica è presente in un determinato soggetto, questi avrà elevatissima probabilità di sviluppare la malattia. Inoltre in uno stesso ceppo familiare sono riscontrabili più casi della malattia con un grado di parentela diretto tra i soggetti colpiti dalla malattia;
2. Forma Familiare nella quale la trasmissione non è di tipo autosomico dominante (circa 15-20% di tutti i casi di MA). La penetranza in questo caso è inferiore, il soggetto portatore dell'alterazione genetica avrà una probabilità di sviluppare la malattia superiore rispetto a quella delle persone non portatrici della stessa alterazione. Anche per questa forma sono rinvenibili più casi di malattia nello stesso ceppo familiare, anche se il grado di parentela tra i soggetti malati è meno diretto. Uno studio recente (4) stima che l'ereditabilità (ovvero quanto incida un particolare patrimonio genetico nel determinare una definita manifestazione) di questa forma familiare di MA ad insorgenza precoce sia del 92-100%, compatibile con una malattia a meccanismo di trasmissione genetico quasi totale. Tuttavia, la concordanza genetica (cioè il fatto che la malattia sia presente nei componenti di una famiglia) è solamente del 21,6% tra fratelli e del 10% o meno tra genitori e figli. Gli Autori ritengono che la spiegazione più plausibile per questi risultati sia che circa il 90% di tutti i casi di EOAD segua un meccanismo autosomico recessivo, e non dominante, di ereditabilità.
3. Forma Sporadica (circa 75-80% di tutti i casi di MA). La forma sporadica di MA è quasi sempre una forma ad insorgenza tardiva (LOAD), e colpisce un soggetto senza che vi siano casi antecedenti di malattia all'interno della stessa famiglia.

Anche per la MA ad insorgenza tardiva esiste una componente genetica evidente (4,5), ma i meccanismi di ereditabilità globale della malattia sono governati da una serie di alleli a bassa penetranza di rischio situati in un certo numero di loci (6), una sorta di network poligenico (una rete di connessioni che coinvolge più geni) complesso ed articolato che determina il rischio alla predisposizione della malattia. Nei primi anni '90 è stata descritta per la prima volta l'associazione tra il gene APOE e MA ad insorgenza tardiva (8). Successivamente il gene APOE è stato ripetutamente osservato coinvolto nella patogenesi della MA e un Genome-Wide Association Study

(GWAS) ha confermato che questo è il principale gene che determina il rischio di predisposizione per le forme ad esordio tardivo (9); inoltre i portatori dell'allele APOE $\epsilon 4$ hanno una predisposizione ad alterazioni della struttura cerebrale e del metabolismo del glucosio a livello cerebrale (12).

Ci sono tre alleli APOE (APOE $\epsilon 2$, APOE $\epsilon 3$, APOE $\epsilon 4$): la MA è associata con l'allele APOE $\epsilon 4$, la cui presenza aumenta il rischio e anticipa l'età media di insorgenza della MA. In un recente studio (10) il rischio d'insorgenza di MA intorno agli 85 anni variava per gli omozigoti APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ dal 51-52% (maschi) al 60-68% (femmine) e per gli eterozigoti APOE $\epsilon 4/\epsilon 3$ dal 22-23% (maschi) al 30-35% (femmine); inoltre l'Odds Ratio imputabile all' APOE nel campione complessivo dei soggetti studiati variava in modo significativo con l'età del paziente, passando da 5,6 (95% CI = [3,17, 9,89]) quando i primi sintomi della malattia si manifestavano prima dei 60 anni a 35,07 (95% CI = [23,8; 51,68]) quando invece l'esordio della malattia si manifestava tra i 60 ed i 69 anni. La presenza dell'allele APOE $\epsilon 4$ non è né necessaria né sufficiente per lo sviluppo della MA (8, 11). Dal 2009, ulteriori studi hanno portato alla identificazione di nuovi loci associati a MA ad insorgenza tardiva: CLU, PICALM, CR1, BIN1, ABCA7, MS4A a grappolo (MS4A6A/MS4A4E), CD2AP, CD33, EPHA1 (13-18) solo per citarne alcuni. Esaminando la quantità dell'effetto del rischio genetico attribuibile a questi geni (diversi dall' APOE), i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) generano una frazione di rischio attribuibile (cioè il rischio di insorgenza della MA legato alla presenza in un soggetto dello SNP evidenziato) variabile tra il 2,72 e il 5,97%, con una frazione di rischio attribuibile cumulativa (cioè il rischio legato alla contemporanea presenza di più SNP nello stesso soggetto) stimata intorno al 35% (18).



Uno dei primi segnali della malattia è costituito da alterazioni della memoria, inizialmente di quella recente; successivamente i malati perdono anche i ricordi del passato. Il deterioramento delle altre funzioni cognitive (attenzione, linguaggio, abilità pratiche, conoscenza) avviene con tempi e modalità diversi da paziente a paziente, a seconda della localizzazione e del grado di degenerazione delle diverse aree cerebrali. Nelle fasi intermedie e avanzate possono manifestarsi problematiche comportamentali o psichiatriche (vagabondaggio, reazioni comportamentali incoerenti, confusione, ansia, depressione, talvolta allucinazioni); inoltre

possono osservarsi disorientamento nello spazio e nel tempo o nella persona (difficoltà a lavarsi, vestirsi, ecc.). La durata della malattia si aggira in media sui 10-15 anni e termina con la morte del paziente.

La conferma della diagnosi di MA si ha in seguito ad esame post-mortem (autopsia). Dal punto di vista istopatologico, i segni distintivi della MA sono costituiti da accumuli extracellulari di una proteina, chiamata β -amiloide, che ha proprietà tossiche sui neuroni e che forma le cosiddette placche senili o amiloidi. Inoltre si formano, internamente alla cellula nervosa, degli ammassi neurofibrillari di una proteina fosforilata (tau fosforilata) in maniera anomala, accumuli denominati in inglese tangle, che danneggiano ulteriormente i neuroni. Questi processi portano nel tempo alla distruzione di neuroni e a riduzione ed atrofia di alcune aree cerebrali, come evidenziato nella figura

PARKINSON

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa più comune, dopo la malattia di Alzheimer. La prevalenza della malattia nei paesi industrializzati in persone oltre i 60 anni è del 1-2%, e raggiunge il 3-4% nelle persone oltre gli 80 anni (464).

Studi prospettici di popolazione stimano che il tasso di incidenza sia di 8-18/100000 casi/anno, con un rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita valutato intorno all' 1,5% (1). Per ogni paziente con diagnosi di MP clinica potrebbero esserci 10-15 casi subclinici nella popolazione, secondo le stime di studi autoptici post-mortem.

In Italia si stima che il numero attuale di malati di Parkinson sia intorno alle 230000 unità (delle quali il 5% con un'età inferiore ai 50 anni), cifra destinata a raddoppiare entro il 2030 a causa del progressivo invecchiamento della popolazione (2). La malattia presenta una maggior incidenza nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Alzheimer

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I polimorfismi genici studiati nel pannello costituiscono uno strumento di indagine predittiva di suscettibilità genetica a sviluppare la MA. Questa suscettibilità va considerata nel contesto di una ampia valutazione clinica del rischio di sviluppare la malattia con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita.

Questo test di suscettibilità è quindi un prezioso strumento nutrigenomico applicabile nei protocolli di medicina predittiva e protezione della salute; nelle mani dello specialista il test può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico.

Le linee guida della Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS, European Federation of Neurological Societies) per la diagnosi e la gestione della MA (55) indicano che lo studio di un soggetto in cui venga sospettata la patologia dovrebbe comprendere:

- valutazione delle motivazioni che hanno spinto il paziente a sottoporsi a visita medica;
- stessa valutazione effettuata con una persona che vive a stretto contatto con il/la paziente
- raccolta delle informazioni relative al decorso della malattia e all'impatto di questa nelle attività della vita quotidiana;
- studio sui domini cognitivi (attenzione, intelligenza, memoria, linguaggio, cognizione spaziale e percezione visiva).

La valutazione globale delle funzioni cognitive può essere effettuata utilizzando vari test: Mini-Mental State Examination (MMSE) Severe Impairment Battery (SIB), Milan Overall Dementia Assessment (MODA), Alzheimer's Disease Assessment Scale- (ADAS-Cog). Tali test di screening sono utili per l'identificazione di casi che richiedono successivi step di valutazione più dettagliata attraverso idonei test neuropsicologici (55);

- identificazione dei sintomi non cognitivi (della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento) eventualmente associati attraverso idonei strumenti [UCLA Neuropsychiatric Inventory, Geriatric Depression Scale (GDS), Cornell Depression Scale, Scala per la valutazione dell'insight];
- valutazione dello stato funzionale [Barthel Index, Attività di Base della vita quotidiana (BADL), Attività Strumentali della Vita quotidiana (IADL), Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale (BANSS), Scala di Tinetti, Physical Performance Test (PPT), Direct Assessment of

Functional Status (DAFS)].

Gli esami del sangue, sempre secondo le linee guida della EFNS (55), sono utili per escludere la presenza contemporanea nella stessa persona di più patologie e dovrebbero includere: emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, TSH, glicemia; dosaggio di vitamina B12, folati, calcio. I test sierologici per sifilide, malattia da borrelia e HIV dovrebbero essere considerati quando siano presenti caratteristiche cliniche suggestive per tali patologie.

Le indagini diagnostiche per immagini del cervello sono utili per la diagnosi differenziale tra paziente affetto da MA e paziente affetto da patologie trattabili chirurgicamente: almeno una volta nel percorso diagnostico il paziente dovrebbe essere sottoposto a TAC oppure a RNM. Quest'ultima metodica è più sensibile rispetto alla TAC nel rilevare alterazioni vascolari anche minime; mostrerà inoltre atrofia sproporzionata nei lobi mediale, laterale basale e temporale, e nella corteccia parietale mediale (56). L'Elettroencefalogramma (EEG) viene considerato un interessante strumento di supporto per la diagnosi della MA: sembra ormai consolidato che i rapporti tra i ritmi cerebrali theta/gamma e alpha3/alpha2 possono essere considerati indicatori di declino cognitivo, anche se nel 14% dei pazienti con malattia conclamata l'elettroencefalogramma non mostra alterazioni (55). Una tomografia ad emissione di positroni (PET) per lo studio del metabolismo cerebrale con 18F-FDG (18Fluoro-Fluorodesossiglucosio) è stimata avere un'elevata sensibilità (93%) ed una buona accuratezza diagnostica (82%) e specificità (63%) nella MA. Si potranno osservare immagini compatibili con la presenza di depositi di amiloide, oppure diminuzione della captazione del 18F-FDG nelle aree corticali temporo-parietali.

Secondo quanto descritto dal gruppo di lavoro NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) è possibile individuare alcuni biomarkers della MA. Questi possono essere suddivisi in:

1. biomarkers relativi al processo di deposizione di proteine A nel cervello, con un basso livello di A β -42 nel liquido cerebrospinale,
2. biomarkers relativi alla degenerazione o lesione neuronale: elevati livelli di tau nel liquido cerebro-spinale [sia sotto forma di tau totale (t-tau), sia di tau fosforilata (p-tau)].

Alcuni di questi biomarkers possono essere utili anche come fattori predittivi della progressione della malattia (77, 78).

Livello di suscettibilità 2

Il profilo dei polimorfismi rilevato nel paziente suggerisce che le alterazioni del network poligenico comportino un livello di suscettibilità lieve alla malattia.



Raccomandazioni

La malattia di Alzheimer è probabilmente il risultato di una complessa associazione tra network poligenico, fattori ambientali e stile di vita.

Sarà importante agire sui fattori modificabili, ovvero sui fattori ambientali e sullo stile di vita (nutrizione ed attività fisica), ed identificare l'eventuale presenza di alterazioni di alcuni parametri negli esami ematochimici che potrebbero aumentare il rischio di insorgenza della malattia).

Sono note in letteratura associazioni tra carenze di alcuni nutrienti, scarsa attività fisica ed aumentato rischio di insorgenza della malattia di Alzheimer (49, 57-61).

Una corretta nutrizione, associata ad un'integrazione nutraceutica mirata (se ritenuta necessaria), è in grado di contrastare l'insorgenza e/o la progressione della malattia; anche un'attività fisica mirata può essere di grande aiuto in tal senso.

Tutto ciò ha un'efficacia ancora maggiore nel caso in cui non siano presenti segni clinici di MA: in questo caso il programma intrapreso ha un significato di protezione e prevenzione primaria. Un consulto specialistico è raccomandato per definire con accuratezza il profilo metabolico-nutrizionale del momento e quello dei fattori di rischio esistenti e futuribili.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ABCA7	rs3764650	G	TT
AC110611.1	rs753129	G	AA
APOC4	rs5167	G	TG
APOEAPOC1	rs4420638	G	AA
BIN1	rs744373	G	TT

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BIN1	rs7561528	A	AG
CD33	rs3865444	A	GG
CLU	rs1532278	T	TC
CPT1B	rs727153	C	AG
EPHA1	rs11767557	C	TT
FERMT2	rs17125944	C	TT
Intergenic	rs10402271	G	TG
LRAT	rs156501	T	GG
MTHFD1L	rs11754661	A	AG
PCDH11X	rs2573905	C	TC
PGBD1	rs3800324	A	GG
PPP1R3B	rs3748140	T	GG
PVRL2	rs6859	A	GG
RP11-242G20.2	rs4746003	T	TC
SCIMP	rs7225151	A	GG
TOMM40	rs2075650	G	AA
ZNF320	rs6509701	C	TC

Meccanismi biologici

Come già riferito, la MA non è una malattia esclusivamente su base genetica, ma può essere considerata una malattia multifattoriale, le cui cause restano in gran parte sconosciute. In particolare, la forma sporadica di Alzheimer, che conta il 75-80% di tutti i casi di MA, è probabilmente il risultato di una complessa associazione tra network poligenico, fattori ambientali e stile di vita (19, 20).

Distinguiamo pertanto:

1. fattori di rischio genetici,
2. fattori di rischio non genetici.

1 - Fattori di rischio genetici

Nel complesso, i dati finora in nostro possesso hanno confermato che i geni implicati nella genesi della MA rientrano in quattro categorie e sono coinvolti:

- nel metabolismo della β amiloide,
- nel metabolismo lipidico,
- nell'immunità innata,
- nel meccanismo di segnalazione cellulare (7).

Dei fattori di rischio genetici si è già parlato diffusamente nella parte introduttiva.

2 - Fattori di rischio non genetici

Alcuni fattori di rischio modificabili (importanti proprio perché su di essi è possibile intervenire) hanno ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni nella genesi della MA. Studi epidemiologici e clinici suggeriscono che i disturbi vascolari e metabolici costituiscono importanti fattori di rischio per la MA. L'ipertensione (21) e alti livelli di colesterolo nel sangue (22), possono essere correlati all'insorgenza di demenza senile, e quindi alla MA.

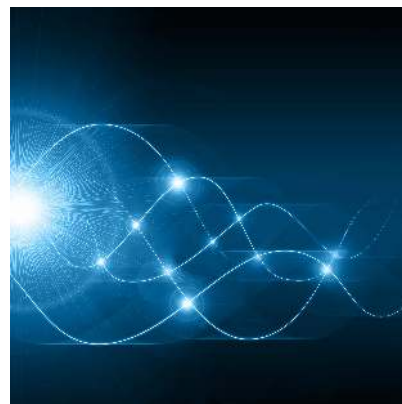
La presenza di queste due alterazioni può portare ad ipoperfusione cerebrale cronica o episodica (per esempio come avviene nel caso di stenosi carotidea) e si possono così avviare o accelerare i processi neurodegenerativi tipici dell'invecchiamento cerebrale, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti (23, 24, 21).

Gli effetti dell'ipercolesterolemia sull'incidenza della MA possono anche essere dovuti ad un aumento della sintesi di A β -42, oppure ad interferenze con il trasporto e il metabolismo di questo peptide (25). Alcuni autori (21, 26) suggeriscono che i biomarkers della aterosclerosi periferica possono essere indicatori precoci di una fase subclinica della MA.

Esiste però anche un'altra visione sul significato che può avere un'ipercolesterolemia. E' noto che il colesterolo è necessario ovunque nel cervello. In questa sede infatti agisce come antiossidante ed isolante elettrico (al fine di evitare perdite di ioni), funge da impalcatura strutturale per la rete neurale, ed è un componente funzionale di tutte le membrane; inoltre gioca un ruolo importante nella formazione e nel funzionamento delle sinapsi nel cervello.

Rapp et al. (27) hanno dimostrato che la presenza dell'allele APOE ϵ 4 determina una ridotta captazione di colesterolo da parte degli astrociti (cellule che aiutano i neuroni nel mantenimento della salute ottimale) situati nell'ippocampo. Livelli elevati di colesterolo nel sangue possono quindi segnalare indirettamente la presenza dell'allele APOE ϵ 4.

Questa ipercolesterolemia potrebbe essere interpretata come "compensatoria e protettiva", ovvero l'organismo, aumentando la produzione e quindi i livelli di colesterolo circolante (in particolare di quello LDL), probabilmente ha l'intento di fornire colesterolo a sufficienza ad una parte così fondamentale per la sopravvivenza, quale è il cervello, e ci sono studi che confermerebbero questa ipotesi (28, 29). Sulla base di questo ragionamento, sarebbe interessante intercettare persone con ipercolesterolemia familiare e sottoporle al Test per MA per verificare la presenza dell'allele APOE ϵ 4.



Anche le condizioni di sovrappeso e/o obesità sembrano aumentare il rischio di predisposizione alla MA (22), probabilmente attraverso una disfunzione vascolare oppure attraverso gli effetti delle sostanze ormonali (adipochine) secrete dal tessuto adiposo (30).

Il diabete è associato ad aumento della probabilità di sviluppare demenza (31, 21, 64, 65) e l'effetto diretto della tossicità mediata dal glucosio, dai prodotti avanzati della glicazione (AGEs, Advanced Glycation End products) e dall'iperinsulinemia sul metabolismo della β amiloide e sui processi neurodegenerativi è stato più volte sottolineato da diversi Autori (31-40).

Per quanto riguarda il fumo di tabacco, sono stati riportati risultati contrastanti; studi recenti hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è associato ad un aumentato rischio di MA nelle persone anziane (41). Altri ricercatori hanno segnalato ulteriori fattori di rischio: elevato apporto con la dieta di grassi saturi (42); elevati livelli di omocisteina (43, 44) e di fibrinogeno (45) e presenza di marcatori di infiammazione periferica (46, 66, 67) nel sangue; presenza di fibrillazione atriale (47) e storia di trauma cranico (48). E' stata dimostrata anche l'associazione tra bassa sideremia, bassa ferritina e bassa transferrina nel sangue e MA; tutto ciò rifletterebbe una disregolazione nell'omeostasi del Ferro, e l'accumulo intracellulare dello ione metallico nei neuroni aumenterebbe il danno ossidativo che contribuirebbe alla patofisiologia della MA (75).

Un basso apporto con la dieta di acidi grassi polinsaturi della linea omega 3 sembra favorire lo sviluppo della malattia; invece riveste un ruolo protettivo un abbondante consumo degli stessi acidi grassi (49). Recentemente (50) è stata messa in evidenza a livello sperimentale la possibilità di dosare nel sangue i livelli di alcuni fosfolipidi che sarebbero utili per predire in anticipo il rischio di insorgenza della patologia, ma un test basato su questa ricerca non è ancora disponibile a livello clinico.

Riteniamo che questo sia un livello di intervento diagnostico più tardivo rispetto ad un test genetico, in quanto la comparsa dei fosfolipidi è già segnale di un ipotetico danno o di un'alterazione metabolica evidente. E' stata anche messa in luce da alcuni autori (62, 63) la sospetta responsabilità dell'alluminio nella genesi della MA.

Nella popolazione anziana, gli studi dimostrano una forte relazione inversa tra i livelli di attività mentale, sociale, attività fisica e il rischio di demenza (51, 52). La stimolazione fisico/mentale continua può portare ad un utilizzo più efficace e flessibile delle reti neuronali del cervello, con conseguente aumento della riserva funzionale cognitiva che ostacola l'insorgere della patologia cerebrale. Pertanto ambienti stimolanti ed esercizio fisico possono essere fattori protettivi e capaci di allontanare il rischio di insorgenza della patologia (53, 54).

Stile di vita: strategie di protezione della salute e prevenzione

Pianificazioni alimentare e interventi nutrizionali

Nei casi di rischio e suscettibilità aumentati e capaci di sviluppare disordini a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) si raccomanda un tempestivo intervento di correzione delle abitudini alimentari. Un consulto specialistico sarà utile per programmare in modo corretto il proprio piano dietetico. Nel caso di “Livello di suscettibilità aumentato” si raccomanda di fare attenzione all'introito calorico totale e all'assunzione di alimenti con densità calorica elevata e ricchi in zuccheri con particolare riguardo agli zuccheri raffinati. Questo tipo di intervento è la principale azione di protezione della salute e di prevenzione nei confronti dell'insorgenza dell'insulino-resistenza, la quale può avere ripercussioni anche a livello del SNC.

Pertanto saranno utili i seguenti accorgimenti alimentari:

- diminuzione nel consumo di carboidrati ad elevato indice glicemico;
- diminuzione, se non eliminazione, di zuccheri raffinati, in particolare del fruttosio (spesso inserito come dolcificante in molti alimenti e bevande), perché ha un effetto 10 volte maggiore rispetto al glucosio nel produrre prodotti avanzati della glicazione (AGEs) (73) ed un comprovato effetto nel generare la sindrome metabolica (74);
- aumento dell'assunzione di fibre e di vegetali (legumi e vegetali in genere, frutta e cereali integrali);
- aumento del consumo di acidi grassi monoinsaturi (olio di oliva, frutta secca a guscio – nocciole, noci) e polinsaturi soprattutto della serie omega 3 (semi di lino, pesce od integratori a base di olio di pesce), ad azione antinfiammatoria e protettiva sul SNC.

Secondo alcuni autori (35), anche il consumo di acidi grassi saturi non va demonizzato, anzi ne andrebbero consumati quantità superiori rispetto alla classica raccomandazione (assumerne quantità che apportino meno del 10% delle calorie totali introdotte quotidianamente), nel caso ci si trovi di fronte a pazienti affetti da MA.

Secondo un articolo apparso nel 2013 sulla rivista *Current Neuropharmacology* (76) alcuni composti naturali di derivazione vegetale (bilobalide, quercetina, epigallocatechina gallato, resveratrolo, curcumina, uperzina A, berberina, acido rosmarinico, luteolina, apigenina) e di derivazione animale (chitosano) potrebbero avere un'utilità nel trattamento della MA.

Anche l'esposizione al fumo di tabacco (41) e a inquinanti ambientali, ad esempio l'alluminio (62, 63), e l'esposizione a stress psico-fisico, sono annoverabili tra questi fattori ambientali di rischio. La compresenza di più fattori fa sì che il rischio globale aumenti e peggiora la prognosi.

Attività fisica

Una delle misure di protezione e prevenzione più importanti per tutte le malattie cronicodegenerative associate all'invecchiamento è l'attività fisica. Questa va svolta nelle forme e nel grado d'intensità compatibili con lo stato di salute e con le inclinazioni dell'individuo e va sempre accompagnata ad un regime alimentare e tempi di recupero adeguati.

I benefici dell'attività fisica valgono sia per i soggetti sani come misura di prevenzione primaria (mantenimento delle normali funzioni endocrine e del metabolismo energetico), sia per i soggetti già diagnosticati affetti da "sospetta MA" che possono ottenere un'azione di rallentamento nella progressione della malattia.

Sono utilizzabili sia attività aerobiche di durata compresa tra i 30 e i 45 minuti, ripetute con cadenza di almeno 3 sessioni settimanali, sia attività di potenziamento muscolare, soprattutto di fronte ad evidenti situazioni di sarcopenia. Tutte queste attività vanno opportunamente impostate con l'ausilio di un trainer e di un medico specialista che assicurano l'idoneità e verificano gli eventuali benefici apportati dall'esecuzione degli esercizi fisici.

Ricerche su modelli animali di MA (69-72) dimostrerebbero che le azioni benefiche dell'attività fisica derivano probabilmente da:

1. una diminuzione nella produzione di A β -42 amiloide;
2. una riduzione dei meccanismi biochimici che portano ad apoptosi (morte) dei neuroni;
3. un aumento di alcune proteine (ad es. BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor) che inducono un successivo aumento nella produzione di superossido dismutasi 1 (SOD-1), catalasi e Bcl-2, col risultato finale di un'azione antiossidante ed anti-apoptotica
4. un aumento di proteine che rendono i neuroni cerebrali più resistenti all'azione del danno indotto dallo stress;
5. un ristabilimento dei normali livelli ematici di colesterolo, glucosio ed insulina.

Bibliografia

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 131-168
2. Campion, D. et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet.* 65, 664–670.
3. Nussbaum, R. L., Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 348, 1356–1364.
4. Wingo, T. S. et al. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69, 59–64.
5. Gatz, M. et al. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 168–174.
6. Avramopoulos, D. (2009). Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. *Genome Med.* 1, 34.
7. Rudolph E. Tanzi (2013). A Brief History of Alzheimer's Disease Gene Discovery. *Journal of Alzheimer's Disease* 33 (2013) S5–S13.
8. Corder, E. et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921–923.
9. Coon, K. D. et al. (2007). A high-density whole genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* 68, 613–618.
10. Genin, E. et al. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol. Psychiatry* 16, 903–907.
11. Farrer, L. A. et al. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278, 1349–1356.
12. Bendlin B.B. et al. (2010). White matter is altered with parental family history of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* September ; 6(5): 394–403.
13. Harold, D. et al. (2009). Genome-Wide Association Study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 41, 1088–1093.
14. Lambert, J. C., Amouyel, P. (2011). Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Curr. Opin. Genet. Dev.* 21, 295–301.
15. Seshadri, S. et al. (2010). Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 303, 1832–1840.
16. Hollingworth, P. et al. (2011a). Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 793–802.
17. Hollingworth, P. et al. (2011b). Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 43, 429–435.
18. Naj, A. et al. (2011). Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 43, 436–441.
19. Anouk G.W. van Norden et al. (2012). Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822; 340–349.
20. Rory J Kelleher, Roy L Soiza (2011). Evidence of endothelial dysfunction in the development of

- Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis* 2013;3(4):197-226.
21. Qiu, C. et al. (2006). Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a populationbased cohort study. *Arch. Intern. Med.* 166, 1003–1008.
 22. Kivipelto, M. et al. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 62, 1556–1560.
 23. Iadecola, C., Gorelick, P. (2003). Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 34, 335–337.
 24. de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol.* 3, 184–190.
 25. Kuller, L., Lopez, O. (2011). Dementia and Alzheimer's disease: a new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture. *Alzheimers Dement.* 7, 540–550.
 26. Muller, M. et al. (2007). Cardiovascular disease and cognitive performance in middle aged and elderly men. *Atherosclerosis* 190, 143–149.
 27. Rapp, A et al. (2006). Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. *Biochimie*; 88:473–83.
 28. Notkola, IL et al. (1998). Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*; 17:14–20.
 29. Solomon, A et al. (2009). Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement Geriatr Cogn Disord*;28:75–80
 30. Power B.D. et al. (2011). Body Adiposity in Later Life and the Incidence of Dementia: The Health in Men Study. *PLoS ONE* 6(3): e17902.
 31. Biessels, G. et al. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 5, 64–74.
 32. de la Monte, S.M. et al. (2008). Alzheimer's Disease is type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2(6): 1101–1113.
 33. de la Monte, S.M. (2012). Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 9, 35–66
 34. Chen, Z et al. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.*; 108:21–43.
 35. Seneff, S. et al. (2011). Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Intern Med.* doi:10.1016/j.ejim.2010.12.017.
 36. Craft, S. Watson, G.S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 3:169-78.
 37. Grillo M.A., Colombatto S. (2008). Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases. *Amino Acids* 35: 29–36
 38. Takahiko Kawamura et al. (2012). Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *Journal of Diabetes Investigation* Volume 3 Issue 5, 413-423.
 39. Xu W.L. et al. (2004). Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology.* 63:1181-1186.
 40. Yaffe K. et al. (2006). Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or

dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 10(4):293-5.

41. Cataldo, J. et al (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J. Alzheimer Dis.* 19, 465–480.

42. Georgea D. R. et al. (2009). The role of nutrients in the prevention and treatment of Alzheimer's disease: methodology for a systematic review. *European Journal of Neurology* 2009, 16 (Suppl. 1): 8–11

43. Kalmijn, S. et al. (1999). Total homocysteine and cognitive decline in a community based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* 150, 283–289.

44. Lipnicki DM et al. (2013). Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS ONE* 8(6): e65841. doi: 10.1371/journal.pone.0065841.

45. Bots, L. et al. (1998). Coagulation and fibrinolysis markers and risk of dementia: the Dutch vascular factors in dementia study. *Haemostasis* 28, 216–222.

46. Engelhart, M. et al. (2004). Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Arch. Neurol.* 61, 668–672.

47. Duron, E., Hanon, O. (2010). Atrial fibrillation and cognitive function. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 8, 209–214.

48. Guo, Z et al. (2000). Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 54, 1316–1323.

49. Gu, Y. et al. (2012). Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology*, vol. 78 no. 23 1832-1840.

50. Mapstone, M. et al. (2014). Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nature Medicine* 20, 415–418.

51. Wang, X et al. (2002). Late life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am. J. Epidemiol.* 155, 1081–1087.

52. Rovio, S. et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 4, 705–711.

53. Fratiglioni, L. et al. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 3, 343–353.

54. Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 20, S69–S74.

55. Hort, J. Et al. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 17, 1236–1248.

56. McKhann, G. M. et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 263–269.

57. Gwenaëlle Douaud et al. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *PNAS*, doi:10.1073/pnas.1301816110.

58. George RC et al. (2013). Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: implications of beneficial effects in modulating Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis.*; 36 (1):21-40.

59. Balion, C. et al. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, vol. 79 no. 13 1397-1405

60. Rolland, Y. et al. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic

- perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 9 (6):390-405. doi: 10.1016/j.jamda.2008.02.007.
61. Polidori, M.C. et al. (2010). Review Article. Prevention of Dementia: Focus on Lifestyle. *International Journal of Alzheimer's Disease*, Article ID 393579, 9 pages
62. Wang, J.Z. et al. (2013) Aluminum(III) interferes with the structure and the activity of the peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (Pin1): a new mechanism contributing to the pathogenesis of Alzheimer's disease and cancers? *J Inorg Biochem.*; 126:111-7. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.05.017. Epub 2013 Jun 5.
63. Walton, J.R. (2014). Chronic Aluminum Intake Causes Alzheimer's Disease: Applying Sir Austin Bradford Hill's Causality Criteria. *J Alzheimers Dis.* [Epub ahead of print]
64. Ott, A. et al. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*; 53:1937-42.
65. Nicolls, M.R. (2004) The clinical and biological relationship between type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.*; 1:47-54.
66. Bi, B.T. et al. (2012). Promotion of β -amyloid production by C-reactive protein and its implications in the early pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.*; 60(3):257-66. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.007. Epub 2011 Dec 19.
67. Lin, H.B. et al. (2009). Memory deficits and neurochemical changes induced by C-reactive protein in rats: implication in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*; 204(4):705-14. doi: 10.1007/s00213-009-1499-2. Epub 2009 Mar 5.
68. Um, H.S. et al. (2008). Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med.*; 22(4):529-39.
69. Adlard, P.A. et al. (2005). Voluntary Exercise Decreases Amyloid Load in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 25(17): 4217-4221; doi: 10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005.
70. Liu, H.L. et al. (2011). Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behav Brain Res.*; 218(2):308-14. doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.030. Epub 2010 Dec 27.
71. Um, H.S. et al. (2008). Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med.* 2008 Oct;22(4):529-39.
72. García-Mesa, Y. et al. (2011). Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis.*; 24(3):421-54. doi: 10.3233/JAD-2011-101635.
73. Levi, B., Werman, M.J. (1998) Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *J Nutr.*; 128:1442-9.
74. Kelishadi, R. et al. (2014). Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.*;30(5):503-510. doi: 10.1016/j.nut.2013.08.014.
75. Crespo, .C. et al. (2014). Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation. *Neurobiol Aging.*; 35(4):777-85.
76. Niloufar Ansari, Fariba Khodaghohi (2013). Natural Products as Promising Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease: Molecular Mechanism Aspect. *Current Neuropharmacology*, 11, 414-

429.

77. Kester, M. I. et al. (2009). CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 73, 1353–1358.

78. Snider, B. J. et al. (2009). Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 66, 638–645.

79. Zhichun Chen, Chunjiu Zhong (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* April 1, 2014, 30(2): 271–281

80. Patrizia Mecocci, Maria Cristina Polidori (2012). Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822, 631–638.

81. Cesare Mancuso et al. (2012). Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine. *Biochimica et Biophysica Acta* 1822 (2012) 616–624.

Parkinson

Introduzione

I sintomi

La malattia di Parkinson è la forma primaria e più comune di parkinsonismo.

Con questo termine ci si riferisce a tutte le situazioni cliniche caratterizzate da:

- tremore a riposo: tremore incontrollabile, che di solito inizia alla mano o al braccio ed è più probabile che si verifichi quando l'arto è a riposo
- bradicinesia: i movimenti volontari sono progressivamente più lenti e meno ampi del normale, con azioni ripetitive; ciò può rendere le attività quotidiane difficili e può manifestarsi come un caratteristico lento strascicare dei piedi con passi molto piccoli
- rigidità muscolare: rigidità e tensione nei muscoli, che possono sia rendere difficili i movimenti, sia alterare la mimica facciale, oppure provocare crampi muscolari dolorosi



L'insieme di questi tre sintomi principali viene anche definito come "parkinsonismo". Queste disfunzioni motorie diventano evidenti solo quando il 70-80% delle terminazioni nervose nigrostriatali ha subito una degenerazione, suggerendo l'esistenza di un importante meccanismo di compensazione nelle prime fasi della malattia. Esistono però segni o sintomi premonitori che possono essere presenti ancor prima che si sia

manifestata la classica "triade motoria".

Sintomi fisici:

- instabilità posturale, disturbi dell'equilibrio, con conseguente maggior rischio di cadute e traumi

- perdita del senso dell'olfatto (anosmia), che si può manifestare anche molti anni prima dei sintomi classici - nevralgie, con sensazioni sgradevoli quali bruciore, sensazione di freddo o intorpidimento
- disturbi della minzione, quali pollachiuria, nicturia o incontinenza urinaria
- stitichezza
- disfunzione erettile negli uomini
- disfunzione sessuale nelle donne: calo della libido, anorgasmia
- vertigini, visione offuscata o lipotimie quando si passa da una posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta, disturbi provocati da un improvviso calo della pressione arteriosa (ipotensione ortostatica)
- sudorazione eccessiva (iperidrosi)
- difficoltà della deglutizione e disfagia, che possono portare a malnutrizione e disidratazione - eccessiva produzione di saliva (scialorrea)
- dolore persistente al collo
- cambiamenti nella modalità della scrittura
- variazioni della voce e della parola
- limitatezza dei movimenti delle braccia

Sintomi mentali:

- depressione e ansia
- insonnia, con conseguente sonnolenza durante il giorno
- decadimento cognitivo lieve: difficoltà mnemoniche lievi e problemi con le attività che richiedono una pianificazione ed organizzazione
- decadimento cognitivo grave, demenza: problemi più gravi di memoria, cambiamenti di personalità, allucinazioni visive, percezione alterata della realtà.

Diagnosi

La diagnosi di sindrome parkinsoniana è confermata se sono presenti bradicinesia e almeno uno dei seguenti sintomi:

- rigidità muscolare
- tremore a riposo con frequenza da 4 a 6 Hz
- instabilità posturale non causata da disfunzione primaria visiva, vestibolare, cerebellare o propriocettiva.

Altri criteri a supporto della diagnosi della malattia di Parkinson, tre o più dei quali sono necessari per la diagnosi definitiva di morbo di Parkinson:

- insorgenza unilaterale
- presenza di tremore a riposo
- malattia progressiva
- asimmetria persistente che colpisce maggiormente il lato in cui è insorta la patologia
- eccellente risposta (70-100%) alla L-dopa
- corea grave L-dopa indotta
- risposta alla L-dopa continuata per 5 anni o più
- decorso clinico di 10 anni o più
- iposmia
- allucinazioni visive

Esame istologico

All'esame istologico del materiale autoptico si osserva perdita progressiva e profonda dei neuroni dopaminergici contenenti neuromelanina nella pars compacta della sostanza nera; inoltre sono presenti eosinofila, inclusioni proteiche intracellulari, chiamate corpi di Lewy, e neuriti distrofiche di Lewy nel tronco cerebrale e nelle aree corticali.

I componenti di base di queste inclusioni sono α -sinucleina, neurofilamenti di proteine e ubiquitina (3).

E' inoltre spesso presente gliosi nel nucleo striato e nella sostanza nera.

Fattori di rischio

I fattori di rischio per la malattia di Parkinson sono:

- Età: il rischio di comparsa della malattia aumenta all'aumentare dell'età.
- Genetica: avere un parente stretto con malattia di Parkinson aumenta le probabilità di sviluppare la malattia.
- Sesso: gli uomini hanno più probabilità (19:100000) di sviluppare il morbo di Parkinson rispetto alle donne (9,9:100000) [4]
- Esposizione a tossine: l'esposizione agli erbicidi e pesticidi può aumentare lievemente il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson. (5)

Esaminiamo ora più in dettaglio il fattore di rischio genetico/ereditario.

Cause ereditarie

Gli studi hanno identificato:

1. forme mendeliane della malattia di Parkinson, in cui è responsabile la mutazione di un singolo gene
2. fattori genetici che predispongono un individuo a sviluppare la malattia di Parkinson in famiglie prive di un meccanismo di trasmissione ereditaria mendeliana.

1. Forme medeliane:

La mutazione di un singolo gene dà origine ad una forma mendeliana di malattia di Parkinson, che può essere ereditata con a) modalità autosomica dominante, b) autosomica recessiva, o, meno comunemente, c) legata al cromosoma X. Esistono varianti patogene di alcuni geni (Tabella A) capaci di provocare la malattia di Parkinson (con fenotipi clinici e neuropatologici variabili). Queste varianti patogene causano disfunzioni nei mitocondri o nei lisosomi, nell'aggregazione proteica, nella trasmissione sinaptica, nel sistema ubiquitina-proteasoma e nelle vie di segnalazione delle chinasi, tutte alterazioni che giocano un ruolo importante nella patogenesi della MP (6).

Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
Autosomica dominante	PARK1	SNCA	Rara	PARK-SNCA	a-sinucleina
PARK8	LRRK2	1%-2%	PARK-LRRK2	Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2	

Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
PARK17	<i>VPS35</i>	Rara	PARK-VPS35	Vacuolar protein sorting-associated protein 35	
Autosomica recessiva	PARK2	<i>PARK2</i>	1%	PARK-PARKIN	Parkin
PARK6	<i>PINK1</i>	Rara	PARK-PINK1	Serine/threonine-protein kinase PINK1	
PARK7	<i>PARK7</i>	Rara	PARK-DJ1	Protein DJ-1	
PARK9	<i>ATP13A2</i>	Rara	PARK-ATP13A2	Probable cation-transporting ATPase 13A2	
PARK15	<i>FBX07</i>	Rara	PARK-FBX07	F-box only protein 7	
Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
SLC6A3	<i>SLC6A3</i>	Rara	Nessuno	Sodium-dependent dopamine transporter	

Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
Legata al cromosoma X	PARK12	TAF1	Rara	DYT/TAF1	Transcription initiation factor TFIIID subunit 1

Tabella A: Tratta da: NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Parkinson Disease Overview. Janice Farlow et al. MODIFICATA (7)

- Forma di MP a trasmissione ereditaria autosomica dominante:

Variazioni eterozigote patogenetiche di alcuni geni (SNCA, LRRK2 e VPS35) portano a forme autosomiche dominanti della malattia di Parkinson in cui l'insorgenza della malattia è in genere più tardiva rispetto alle forme autosomiche recessive.

- Forma di MP a trasmissione ereditaria autosomica recessiva:

Varianti patogenetiche bialleliche per alcuni geni (PARK2 , PINK1, PARK7, ATP13A2, FBX07, SLC6A3 e DJ-1) sono alla base della forma autosomica recessiva di PD. Questa è caratterizzata da insorgenza precoce, progressione della malattia lenta e dalla presenza di lievi sintomi non motori.

- Forma di MP a trasmissione ereditaria legata al cromosoma X

Ad oggi, la mutazione del gene TAF1/DYT è l'unica nota causa della malattia di Parkinson con ereditarietà legata al cromosoma X. La mutazione di questo gene è rara ed è stata trovata solo tra individui di Panayan (Filippine).

Modalità di ereditarietà e rischio relativo di sviluppare la malattia:

- Rischio familiare nella forma a trasmissione autosomica dominante:

La maggior parte degli individui con diagnosi di MP a trasmissione autosomica dominante ha un genitore affetto, anche se l'anamnesi familiare può risultare negativa a causa del mancato riconoscimento del disturbo nei familiari, della morte precoce dei genitori prima della comparsa dei sintomi, dell'insorgenza tardiva della malattia nel genitore affetto o per un meccanismo di penetranza ridotta. Un soggetto con malattia di Parkinson può anche manifestare la malattia come risultato di una variante patogena de novo; la proporzione dei casi dovuti a questo meccanismo è attualmente sconosciuta. Il rischio per i fratelli del soggetto ammalato dipende dall'assetto genetico dei genitori: se un genitore è portatore di una variante genica capace di provocare la malattia, il rischio per i fratelli e sorelle di ereditare la mutazione è del 50%. Quindi ogni figlio di un individuo con forma di MP a trasmissione autosomica dominante ha una probabilità del 50% di ereditare la variante patogena del gene.



- Rischio familiare nella forma a trasmissione autosomica recessiva:

I genitori sani di un individuo malato sono eterozigoti obbligati e quindi portatori di una variante normale e di una patogena del gene. La presenza di una singola variante patogena del gene (eterozigosi) non è sufficiente per causare la malattia. Al concepimento, ogni fratello e sorella di un individuo con forma di MP a trasmissione autosomica recessiva ha un rischio del 25% di manifestare la malattia, una probabilità del 50% di essere un portatore asintomatico e una probabilità del 25% di essere sano e non portatore della variante patogena del gene.

2. Fattori genetici:

Fattori genetici che predispongono un individuo a sviluppare la malattia di Parkinson in afmiglie

prive di un meccanismo di trasmissione ereditaria mendeliana. Per i casi a trasmissione non-mendeliana della malattia di Parkinson può essere eseguita una consulenza genetica sia nei malati, sia nei loro familiari. Il rischio di sviluppare la malattia nei parenti di primo grado (genitori, fratelli e sorelle e figli) di una persona con malattia di Parkinson varia da studio a studio e da paese a paese. I più grandi studi di popolazione degli Stati Uniti mostrano che i parenti di primo grado di un individuo affetto hanno una probabilità di sviluppare la malattia stimata tra 2,7 e 3,5 volte più elevata rispetto agli individui senza una storia familiare per la malattia. Poiché il rischio di sviluppare la malattia nella popolazione normale è di circa 1% -2% (8), il rischio cumulativo nel corso dell'intera vita per i parenti di primo grado di un soggetto malato è quindi compreso tra il 3% e il 7%.

3. Cause multifattoriali sconosciute:

La maggior parte dei casi di MP (70% -85%) non è familiare e viene definita MP sporadica idiopatica. Il “modello monogenico” non è applicabile e non può spiegare i meccanismi alla base di questa forma di MP, una malattia complessa causata dall'interazione di molteplici fattori genetici e non genetici, ad esempio esposizioni ambientali (9-12). Si presume che lo stesso gruppo di geni di

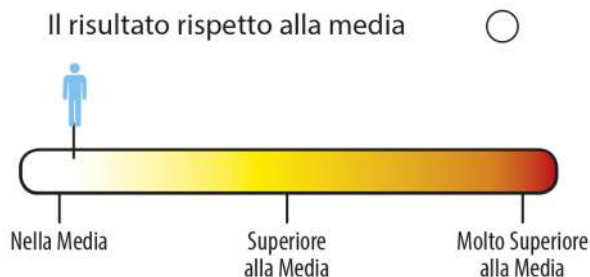


suscettibilità predisponga sia alla forma familiare idiopatica sia alla forma sporadica, e studi di associazione genome wide hanno confermato questa ipotesi (13).

Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) risultano essere un approccio più preciso per identificare loci di suscettibilità. Questi studi di genotipizzazione sono in grado di analizzare centinaia di migliaia di SNPs contemporaneamente in un'ampia serie di casi (malati) rispetto ai controlli sani e identificano gli alleli a bassa penetranza che non possono essere rilevati da studi di linkage, perché questi sono meno precisi rispetto all'analisi di associazione. Una recente meta-analisi da cinque GWAS sulla MP eseguiti negli Stati Uniti e in Europa hanno portato alla conferma di sei loci precedentemente noti (MAPT, SNCA, HLA-DRB5, BST1, GAK, e LRRK2) e alla identificazione di cinque nuovi loci (ACMSD, STK39, MCCC1 / LAMP3, SYT11, e CCDC62 / HIP1R) (13, 14)

Livello di suscettibilità 1

Il profilo dei polimorfismi rilevato comporta un livello di suscettibilità alla malattia pari a quello della popolazione di riferimento.



Raccomandazioni

La malattia di Parkinson (MP) è probabilmente il risultato di una complessa associazione tra fattori genetici, ambientali e tossici.

Sarà pertanto sufficiente mantenere un buono stile di vita, quindi una corretta alimentazione e una regolare attività fisica al fine del mantenimento del benessere psico-fisico.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BAG6	rs2242656	C	AA
C5orf43ZSWIM6	rs2270822	T	GG
CNTN1	rs13328933	T	CC
FAM47E	rs7655536	C	TT
GAK	rs11726508	T	CC
GPRIN3SNCA	rs11931074	T	TG
GPRIN3SNCA	rs1430961	G	TT
GPRIN3SNCA	rs356174	G	AA
HFE	rs9461362	T	CC
LOC100128521RPL35AP37	rs1444011	G	CC
LOC100129900RBMS3	rs13323338	C	TT
LOC100129900RBMS3	rs35883	A	CC
LOC644248MMRN1	rs6532197	G	AA

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
LRP1B	rs12996731	G	GG
LRP1B	rs2140872	T	CC
NHLRC3LHFP	rs7320516	A	GG
PHF5GPLASS6	rs9917256	A	GG
PTMAP6BMP7	rs331603	G	AG
PTMAP6BMP7	rs331610	G	AA
SCARB2	rs11946079	G	TG
SNCA	rs1866995	G	AA
SNCA	rs2736990	G	TT
SNCA	rs3775439	A	GG
TMEM175	rs6599389	A	GG
TRIM15TRIM26	rs6905949	C	CC
TRIML2	rs902910	G	CC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I polimorfismi genici studiati in questo pannello costituiscono uno strumento di indagine predittiva di suscettibilità genetica a sviluppare la MP.

Questa suscettibilità va considerata nel contesto di una ampia valutazione clinica del rischio di sviluppare la malattia con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita. Questo test di suscettibilità è quindi un prezioso strumento nutrigenomico applicabile nei protocolli di medicina predittiva e protezione della salute; nelle mani dello specialista il test può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico.



Le linee guida della Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS, European Federation of Neurological Societies) per la diagnosi e la gestione della MP (7) consigliano 8 punti chiave nel processo diagnostico dei pazienti con parkinsonismo per arrivare a formulare od escludere la diagnosi di malattia di Parkinson:

1. criteri diagnostici clinici
2. test genetici
3. test di funzionalità autonoma
4. test olfattivi
5. criterio ex juvantibus farmacologico
6. test neurofisiologici
7. test neuropsicologici
8. neuroimaging [striatal dopamine transporter (DAT)-SPECT, ecografia transcranica, ...]

Non è questo report la sede per approfondire ciascuno di questi punti, sarà il medico di base e/o lo specialista ad utilizzare questi criteri per giungere alla formulazione della corretta diagnosi.

Meccanismi biologici

Oggi la MP viene considerata una patologia diffusa da α -sinucleina [facente parte delle cosiddette α -sinucleinopatie (45-47)] non solamente limitata ai neuroni dopaminergici della sostanza nera. Sempre più spesso, è accettata l'ipotesi che la "patologia di Lewy" si possa estendere dal tronco encefalico al prosencefalo (lobi olfattori, corpi striati, corteccia degli emisferi, talami ottici, epitalamo, talamo, ipotalamo, infundibolo, tuber cinereum, corpi mammillari, lobo posteriore dell'ipofisi).

Questa diffusione coinvolge molti tipi di cellule non-dopaminergiche e si traduce clinicamente nella comparsa di sintomi non motori.

Quindi:

- la MP non può essere considerata una malattia che colpisce esclusivamente il sistema dopaminergico nigrostriatale
- la MP è una malattia multisistemica che colpisce molte diverse regioni del sistema nervoso, con la comparsa di sintomi non motori che assumono pertanto maggior importanza rispetto al passato. Questi possono precedere o seguire la comparsa della sintomatologia motoria: disturbi neuropsichiatrici con ansia, depressione e cambiamento cognitivo.

Come già riferito, la MP non è una malattia esclusivamente su base genetica, ma può essere considerata una malattia multifattoriale, le cui cause restano in gran parte sconosciute.

Si pensa che la maggior parte dei casi di malattia di Parkinson derivi dagli effetti di molteplici geni e fattori di rischio ambientali (ad esempio, traumi cranici, uso di pesticidi).

Distinguiamo pertanto:

1. fattori di rischio genetici
2. fattori di rischio non genetici.

1. Fattori di rischio genetici:

Nel complesso, i dati finora in nostro possesso hanno confermato che i geni implicati nella genesi della MP sono coinvolti in:

- disfunzioni mitocondriali
- disfunzioni lisosomiali
- disfunzioni nell'aggregazione proteica
- disfunzioni nella trasmissione sinaptica
- disfunzioni del sistema ubiquitina-proteasoma
- disfunzioni delle vie di segnalazione delle chinasi

Dei fattori di rischio genetici si è già parlato diffusamente nella parte introduttiva.

2. Fattori di rischio non genetici:

Alcuni fattori di rischio modificabili (importanti proprio perché su di essi è possibile intervenire) hanno ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni nella genesi della MP.

Il concetto della MP come malattia che ha origine nel tronco cerebrale o nel sistema nervoso enterico e che coinvolge la sostanza nera solo successivamente, è nato in seguito ad accurati studi istologici di Braak e colleghi. Si è ipotizzato che il processo patologico della MP inizi quando uno stressor proveniente dall'ambiente o generatosi all'interno del corpo raggiunge successivamente il sistema nervoso centrale: qui si diffonde trans-sinapticamente da una regione del cervello vulnerabile alla regione successiva. L'ipotesi del "duplice avvio" postula che l'agente patogenetico neurotrofo possa arrivare al cervello sia attraverso un percorso nasale sia attraverso un percorso enterico.

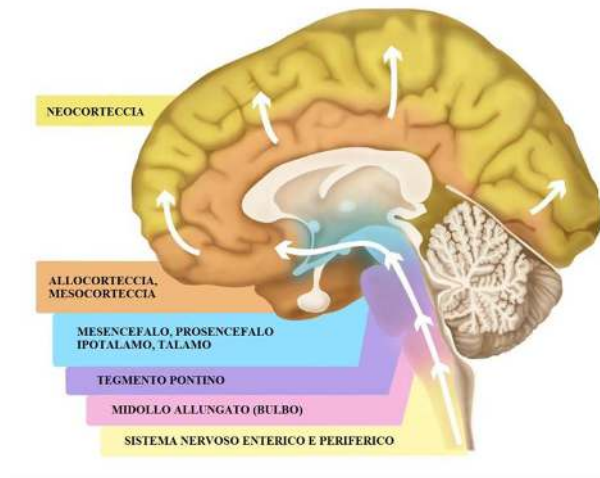
La via nasale spiega il precoce coinvolgimento delle strutture olfattive, nonché la disfunzione olfattiva che è comune nelle prime fasi della PD. Nonostante il coinvolgimento iniziale del sistema olfattivo, Braak et al. (15) non considerano questo sistema il punto principale di partenza per la malattia di Lewy, ma propongono che la patologia prenda avvio dal sistema nervoso enterico.

Il sistema gastrointestinale (GI) e il cervello sono direttamente connessi anatomicamente con il nucleo motore dorsale del nervo vago, una regione del cervello che è capace di esprimere la patologia di Lewy molto precocemente nella progressione della malattia. Una funzione importante del tratto GI è quella di agire come barriera semipermeabile che regola l'assorbimento di nutrienti, ioni e acqua, e che gestisce un gran numero di antigeni alimentari e prodotti batterici (16). Molte

malattie intestinali croniche tra cui la malattia infiammatoria intestinale (IBD) e la malattia celiaca sono associate ad un aumento della permeabilità intestinale conosciuta anche come "leaky gut syndrome".

Questa, in pazienti con una predisposizione genetica alla MP, può essere un processo chiave che promuove un ambiente ossidativo e pro-infiammatorio in grado di contribuire ad innescare e/o a far progredire la MP. Una conseguenza particolarmente dannosa legata all'aumento della permeabilità intestinale è la traslocazione di batteri (per esempio, E. coli) e prodotti batterici [ad esempio, lipopolisaccaride (LPS), noto anche come endotossina], fenomeni che creano un ambiente proinfiammatorio e aumentano lo stress ossidativo a livello del sistema nervoso enterico. Successivamente si innescano alterazioni patologiche nei neuroni sottomucosi mienterici, alterazioni che poi si possono diffondere attraverso il nervo vago nel nucleo motore dorsale del nervo vago (DMV) nel bulbo (17, 18).

L'accumulo di α -sinucleina nel sistema nervoso enterico potrebbe verificarsi anche 20 anni prima della comparsa delle alterazioni degenerative a carico del SNC e dei sintomi motori associati. (19, 20) L' α -sinucleina, e probabilmente altre proteine mal ripiegate all'interno del sistema nervoso enterico, subiscono un meccanismo di glicazione spontanea che porta alla formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), che vengono portati al di fuori della cellula tramite esosomi. Una volta giunti nello spazio extracellulare, gli AGE sono riconosciuti dai recettori specifici posti sulla superficie cellulare (Receptors AGE, RAGE). Il legame AGE-RAGE attiva molteplici vie di segnalazione intracellulare, tra cui un meccanismo che porta ad un aumento dell'espressione di RAGE sulla superficie cellulare, con induzione di stress ossidativo ed infiammazione. Attraverso questo feedback positivo, vi è la diffusione delle alterazioni da cellula a cellula in tutta la parete dell'apparato gastroenterico, e forse anche oltre, fino a raggiungere il DMV.



Il processo patologico quindi sale rostralmente attraverso le regioni sensibili del bulbo, tegmento pontino, mesencefalo e prosencefalo basale, raggiungendo alla fine la corteccia cerebrale (Figura 1) (20). La propagazione del processo patologico non è casuale, e compromette specifici nuclei e neuroni che portano allo sviluppo della patologia di Lewy con una modalità ben precisa. Poiché la patologia avanza dal tronco cerebrale verso l'alto, sia la gravità delle lesioni sia le manifestazioni cliniche della malattia vanno progressivamente aumentando (22).

Gli stessi Autori hanno dimostrato che i tipi di cellule del sistema nervoso centrale che presentano una propensione allo sviluppo della malattia di Lewy hanno caratteristiche comuni. In particolare, i neuroni che hanno assoni lunghi, sottili, amielinici o scarsamente mielinizzati, sono particolarmente suscettibili a sviluppare le tipiche lesioni (17).

Questa ipotesi molto affascinante non è la sola ipotizzata alla base della patologia.

Di seguito un elenco con relativa bibliografia di altri meccanismi che potrebbero essere implicati nello sviluppo della MP:

- Stress ossidativo. Esistono studi (23-26) che dimostrano l'importanza dello stress ossidativo sui meccanismi di scambio dopaminergico e sulla corretta funzione dei mitocondri a livello del SNC
- Neuroinfiammazione. La “neuroinflammation” è un fenomeno importante nella genesi e nella progressione di alcune malattie neurodegenerative, compresa la MP. La neuroinfiammazione non è solo modulata da interazioni tra microglia, astrociti, neuroni, polimorfonucleati e cellule endoteliali, ma anche da un cross-talk tra i vari mediatori lipidici che provengono dalla degradazione enzimatica e non-enzimatica di glicerofosfolipidi e di sfingolipidi delle membrane neuronali. Inoltre anche alcuni recettori, come i Toll Like Receptors e fattori di trascrizione quali i peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) contribuiscono alla modulazione della neuroinfiammazione (27-31).
- Pesticidi e tossine ambientali. Il rapporto tra alcuni pesticidi (ad esempio composti organofosforici, atrazina, carbamati) e MP è noto da tempo, e diversi studi suggeriscono che la malattia può essere dovuta ad una maggiore esposizione a questi xenobiotici ambientali (32-34; 50). In questi studi viene espresso un concetto fondamentale: un ruolo importante nella patogenesi della malattia è svolto dall'interazione tra la genetica del soggetto e i vari fattori ambientali. E' questa interazione che determinerà un maggior rischio d'insorgenza della MP, piuttosto che il solo livello ambientale degli xenobiotici.
- Apparato gastro-intestinale. Abbiamo già discusso precedentemente del rapporto tra intestino e malattia di Parkinson. L'ipotesi che la patologia sia una patologia a diffusione di alfa-sinucleina simile alla malattia a prioni a partenza dall'apparato gastro-intestinale è stata avanzata da altri autori oltre che da Braak e colleghi (35); anche alterazioni della permeabilità intestinale sembrano implicate nella MP (36-38)
- Fumo di sigaretta. Uno studio olandese del 2014 (39) pare confermare l'effetto protettivo del fumo di sigaretta nei confronti del rischio di insorgenza della MP. Gli Autori concludono affermando che sono necessari ulteriori studi per spiegare questo effetto protettivo, al fine di comprendere meglio i meccanismi stessi alla base della patologia
- Ferro: un recente studio del 2014 (40) mostra che l'elevazione dei livelli di Ferro (che ha un'azione pro-ossidante) nel SNC è una caratteristica costante sia nelle forme sporadiche

sia nelle forme familiari di malattia di Parkinson, e il Ferro entra in gioco nel meccanismo di insorgenza della malattia. Va anche sottolineato che non esiste un rapporto diretto tra i livelli di Ferro ematici e quelli a livello del SNC, fatto che suggerisce che fattori endogeni al SNC o una disregolazione metabolica siano alla base dell'accumulo del metallo nella MP.

- Acido urico. L'acido urico è un antiossidante endogeno estremamente potente. Negli ultimi anni, diversi gruppi hanno riportato la correlazione tra la diminuzione dei livelli plasmatici di acido urico e la degenerazione dei neuroni della sostanza nera e la progressione clinica della MP (40-42)
- Traumi cranici. In un articolo uscito nel 2013 sulla rivista Movement Disorders (48) gli Autori hanno eseguito una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura per trovare un eventuale rapporto tra pregressi traumi cranici e aumentata incidenza di MP. I risultati della meta-analisi indicano che una storia di trauma cranico che provoca commozione cerebrale è associata a un rischio più elevato di sviluppare MP. Secondo un altro studio (49) il rischio d'insorgenza di MP in soggetti che hanno subito traumi cranici è maggiore se gli stessi soggetti hanno alterazioni genetiche a livello del gene SNCA Rep1.



Bibliografia

1. Neurology. 1995 Dec;45(12):2143-6. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. de Rijk MC et al.
2. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/parkinson/aggiornamenti.asp>
3. Brain 2010; 133; 172–188. Brain a-synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. Junchao Tong et al.
4. American Journal of Epidemiology. Vol. 157, No. 11. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. Stephen K. Van Den Eeden et al.
5. Toxicology. 2013 May 10;307:17-23. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. Dardiotis E.
6. Nature Reviews Neurology 9, 445-454 (August 2013). Advances in the genetics of Parkinson disease. Joanne Trinh & Matt Farrer
7. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Parkinson Disease Overview. Janice Farlow et al.
8. J Clin Epidemiol. 2002 Jan;55(1):25-31. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. Elbaz A et al.
9. PLoS Genet (2011) 7(8): e1002237. Genome-Wide Gene-Environment Study Identifies Glutamate Receptor Gene GRIN2A as a Parkinson's Disease Modifier Gene via Interaction with Coffee. Hamza TH et al.
10. Pharmacogenomics J. 2013 Dec;13(6):530-7. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease. Hill-Burns EM et al.
11. Human Genetics. April 2008, Volume 123, Issue 3, pp 257-265. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. Colin C. McCulloch et al.
12. Environ Health Perspect. 2009 Jun;117(6):964-9. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. Ritz BR et al.
13. Lancet. 2011 February 19; 377(9766): 641–649. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. International Parkinson Disease Genomics Consortium].
14. BMC Genomics 2014, 15:118. Identification of a novel Parkinson's disease locus via stratified genome-wide association study. Erin M Hill-Burns et al.
15. J Neural Transm. 2003 May;110(5):517-36. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown

- pathogen. Braak H et al.
16. Nature publishing group. *Mucosal Immunology* (2010); volume 3; number 3. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. Menard S. et al.
 17. *J Neural Transm* (2003); 110: 517–536.) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. Braak H. et al.
 18. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Jul;1170:615-22. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. Hawkes CH et al.
 19. *Mov Disord.* 2009 February 15; 24(3): 371–376. Bowel Movement Frequency in Late-Life and Substantia Nigra Neuron Density at Death. Helen Petrovitch et al.
 20. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Braak H et al.
 21. *Acta Neuropathologica Communications* 2013, 1:2. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. Naomi P Visanji et al.
 22. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1404-10. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Braak H et al.
 23. *The Open Pathology Journal*, 2009, 3, 38-42. Oxidative Stress in Parkinson's Disease. Avi L. Friedlich et al.
 24. *Free Radical Biology and Medicine* 53(2012)1791–1806. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease—resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. Rita Perfeito et al.
 25. *Neurobiology of Aging* 34 (2013) 2231-2233. Lewy body pathology is associated with mitochondrial DNA damage in Parkinson's disease Sarina K. Müller et al.
 26. *J Neurochem.* 2013 May;125(4):491-511. Oxidative and nitrative alpha-synuclein modifications and proteostatic stress: implications for disease mechanisms and interventions in synucleinopathies. Schildknecht S. et al.
 27. Springer International Publishing Switzerland 2014. *Inflammation and Oxidative Stress in Neurological Disorders.* A. A. Farooqui
 28. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13, 1925-1928. Inflammation in Parkinson's Diseases and Other Neurodegenerative Diseases: Cause and Therapeutic Implications. H. Wilms et al.
 29. *Journal of Neuroinflammation* 2014, 11:52. LRRK2 and neuroinflammation: partners in crime in Parkinson's disease? Isabella Russo et al.
 30. www.intechopen.com. Mechanisms in Parkinson's Disease 440 – Models and Treatments. Inflammation in Parkinson's Disease: Causes and Consequences. Louise M. Collins et al.
 31. *Kathmandu Univ Med J* 2014;45(1):67-76. Immune Responses in Neurodegenerative

- Diseases. Shrestha R et al.
32. Toxicology. 2013 May 10;307:24-34. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. Moretto A., Colosio C.
 33. Toxicology. 2013 May 10;307:17-23. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. Dardiotis E. et al.
 34. Basal Ganglia. Volume 2, Issue 4, December 2012, Pages 167–170. Reconciling Braak's model of Parkinson's disease with a prion-like spread of alpha synuclein pathology. Patricia L. Brooks et al.
 35. PLoS ONE 6(12): e28032. (2011) Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. Forsyth CB et al.
 36. Mol Neurobiol (2013) 47:561–574. Inflammation and α -Synuclein's Prion-like Behavior in Parkinson's Disease—Is There a Link? Carla M. Lema Tomé et al.
 37. Neurobiol Dis. 2012 Jun;46(3):559-64. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Cersosimo MG, Benarroch EE.
 38. PLoS ONE 9(4): e95297. (2014) A Case-Control Study of the Protective Effect of Alcohol, Coffee, and Cigarette Consumption on Parkinson Disease Risk: Time-Since-Cessation Modifies the Effect of Tobacco Smoking. van der Mark M et al.
 39. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Nov;111(9):724-8. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. Andreadou E. et al.
 40. Biomark Med. 2010 October ; 4(5): 701–712. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. Sara Cipriani et al.
 41. PLoS ONE 8(7).(2013) Identification of Key Uric Acid Synthesis Pathway in a Unique Mutant Silkworm *Bombyx mori* Model of Parkinson's Disease. Tabunoki H. et al.
 42. PLoS ONE 8(9): e75743. (2013). Reduced Serum Levels of Triglyceride, Very Low Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Parkinson's Disease Patients. Wei Q. et al.
 43. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1065-1075. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. Magdalinou N et al.
 44. Mol Cell Proteomics. 2013 Dec;12(12):3543-58. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. Schmid AW et al.
 45. Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1128-38. Are synucleinopathies prion-like disorders? Angot E et al.
 46. Cold Spring Harb Perspect Med. Feb 2012; 2(2). α -Synuclein in Parkinson's Disease. Leonidas Stefanis

47. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1222-9. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. Jafari S et al.
48. *Ann Neurol.* 2012 January ; 71(1): 40–48. Head Injury, Alpha-Synuclein Rep1 and Parkinson's Disease. Samuel M Goldman et al.
49. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 3: 119. (2013) Environmental Factors in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. LÆ°Æjng Kvq, Nguyen LTH
50. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 581256, 9 pages. Review Article. Nigral Iron Elevation Is an Invariable Feature of Parkinson's Disease and Is a Sufficient Cause of Neurodegeneration. Scott Ayton and Peng Lei
51. *PLoS One.* 2014 Jul 1;9(7):e100503. Aerobic Exercise for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Shu H-F. et al
52. *PLoS ONE* 9(7): e102942. (2014) Tai Chi for Improvement of Motor Function, Balance and Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yang Y. et al.
53. *PLoS ONE* 9(6): e99377. (2014) Efficacy and Safety of Tai Chi for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ni X. et al.
54. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536769>
55. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1486 –94. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. Xiang Gao et al
56. *PLoS ONE* 9(3): e91153. (2014) Motor, Psychiatric and Fatigue Features Associated with Nutritional Status and Its Effects on Quality of Life in Parkinson's Disease Patients. Fereshtehnejad S-M. et al.
57. *Mol Neurobiol.* 2011 October ; 44(2): 142–159. Neuroprotection by Spice-Derived Nutraceuticals: You Are What You Eat! Ramaswamy Kannappan et al.



Oncologia: prostata

Ogni giorno in Italia mille nuovi pazienti vengono diagnosticati affetti da tumore maligno, che si aggiungono ai circa due milioni e mezzo di pazienti che vivono già con una diagnosi di tumore oggi in Italia. Sul rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tipo di tumore durante la vita la probabilità di un uomo di sviluppare un tumore è uno su due e per la donna una su tre.

Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come una donna su otto si ammalerà di un tumore della mammella, così come un uomo ogni sette si ammalerà di un tumore della prostata, un uomo ogni dieci ed una donna ogni diciassette si ammalerà di un tumore del colon retto durante la vita. Ovviamente queste diagnosi non sono una sentenza di morte, in quanto circa il 55% dei tumori diagnosticati guarisce con le armi terapeutiche a disposizione, in particolare la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e la terapia biologica.

Certamente è comunque possibile migliorare questi risultati sia con un miglioramento del trattamento a disposizione ma anche con una diagnosi più precoce. Al riguardo di questo ultimo punto, accanto ai programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del colon retto e anche della prostata, sono stati messi a punto percorsi per la valutazione di uno dei fattori di rischio più rilevanti di sviluppare tumori alla mammella, al colon retto e alla prostata: la familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di casi con tumore della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata.

Per quanto riguarda il tumore della prostata, vi sono geni mutati che sono principalmente associati con il rischio di carcinoma in oggetto. Questi geni mutati sono quelli individuati nel BRCA1 e BRCA2 ma non solo, anche se con un livello più basso di rischio rispetto al tumore della mammella, e comunque la loro associazione è già stata valutata in migliaia di casi di tumore della prostata.

Oncologia: prostata

Introduzione

Il tumore alla prostata (Fonte Airc)

Cos'è

La prostata è una ghiandola presente solo negli uomini, posizionata di fronte al retto e che produce una parte del liquido seminale rilasciato durante l'eiaculazione. In condizioni normali, ha le dimensioni di una noce, ma con il passare degli anni o a causa di alcune patologie può ingrossarsi fino a dare disturbi soprattutto di tipo urinario.

Questa ghiandola è molto sensibile all'azione degli ormoni, in particolare di quelli maschili, come il testosterone, che ne influenzano la crescita.

Il tumore della prostata ha origine proprio dalle cellule presenti all'interno della ghiandola che cominciano a crescere in maniera incontrollata.

Tipologie

Nella prostata sono presenti diversi tipi di cellule, ciascuna delle quali può trasformarsi e diventare cancerosa, ma quasi tutti i tumori prostatici diagnosticati originano dalle cellule della ghiandola e sono di conseguenza chiamati adenocarcinomi (come tutti i tumori che hanno origine dalle cellule di una ghiandola).

Oltre all'adenocarcinoma, nella prostata si possono trovare in rari casi anche sarcomi, carcinomi a piccole cellule e carcinomi a cellule di transizione.

Molto più comuni sono invece le patologie benigne che colpiscono la prostata, soprattutto dopo i 50 anni, e che talvolta provocano sintomi che potrebbero essere confusi con quelli del tumore. Nell'iperplasia prostatica benigna la porzione centrale della prostata si ingrossa e la crescita eccessiva di questo tessuto comprime l'uretra - canale che trasporta l'urina dalla vescica all'esterno attraversando la prostata che, compressa, crea problemi nel passaggio dell'urina.

Evoluzione

Il tumore della prostata viene classificato in base al grado, che indica l'aggressività della malattia, e allo stadio, che indica invece lo stato della malattia.

A seconda della fase in cui è la malattia si procede anche a effettuare esami di stadiazione come TC (tomografia computerizzata) o risonanza magnetica.

Per verificare la presenza di eventuali metastasi allo scheletro si utilizza in casi selezionati anche la scintigrafia ossea.

Il patologo che analizza il tessuto prelevato con la biopsia assegna al tumore il cosiddetto grado di Gleason, cioè un numero compreso tra 1 e 5 che indica quanto l'aspetto delle ghiandole tumorali sia simile o diverso da quello delle ghiandole normali: più simili sono, più basso sarà il grado di Gleason. I tumori con grado di Gleason minore o uguale a 6 sono considerati di basso grado, quelli con 7 di grado intermedio, mentre quelli tra 8 e 10 di alto grado. Questi ultimi hanno un maggior rischio di progredire e diffondersi in altri organi. Più recentemente è stato introdotto un nuovo sistema di classificazione il quale stratifica la neoplasia prostatica in cinque gradi in base al potenziale maligno e all'aggressività.

Per definire invece lo stadio al tumore si utilizza in genere il sistema TNM (T =tumore), dove N indica lo stato dei linfonodi (N: 0 se non intaccati, 1 se intaccati) e M la presenza di metastasi (M: 0 se assenti, 1 se presenti). Per una catterizzazione completa dello stadio della malattia, a questi tre parametri si associano anche il grado di Gleason e il livello di PSA alla diagnosi.

La correlazione di questi parametri (T, Gleason, PSA) consente di attribuire alla malattia tre diverse classi di rischio: basso, intermedio e alto rischio. In genere nel caso di un basso rischio (cioè di una malattia che difficilmente si diffonderà e darà luogo a metastasi) si può anche decidere di non procedere alla rimozione chirurgica della ghiandola ma di limitarsi a monitorare la storia naturale e l'eventuale evoluzione della patologia.

Sintomi

Nelle sue fasi iniziali, il tumore della prostata è asintomatico e viene diagnosticato in seguito alla visita urologica, che comporta esplorazione rettale, o controllo del PSA, con un prelievo del sangue.

Quando la massa tumorale cresce, dà origine a sintomi urinari: difficoltà a urinare (in particolare a iniziare) o bisogno di urinare spesso, dolore quando si urina, sangue nelle urine o nello sperma, sensazione di non riuscire a urinare in modo completo.

Spesso i sintomi urinari sopradescritti possono essere legati a problemi prostatici di tipo benigno come l'ipertrofia: in ogni caso è utile rivolgersi al proprio medico e/o allo specialista urologo che sarà in grado di decidere se sono necessari ulteriori esami di approfondimento.

Diagnosi

Il numero di diagnosi di tumore della prostata è aumentato progressivamente da quando, negli anni Novanta, l'esame per la misurazione del PSA è stato approvato dalla Food and Drug

Administration (FDA) americana. Sul suo reale valore ai fini della diagnosi di un tumore, però, il dibattito è ancora aperto in quanto molto spesso i valori sono alterati per la presenza di una iperplasia benigna o di una infezione. Per questa ragione negli ultimi anni si è osservata una riduzione dell'uso di tale test. In particolare, la misurazione sierica del PSA va valutata attentamente in base all'età del paziente, la familiarità, l'esposizione a eventuali fattori di rischio e la storia clinica.

I sintomi urinari del tumore della prostata compaiono solo nelle fasi più avanzate della malattia e comunque possono indicare anche la presenza di problemi diversi dal tumore. È quindi molto importante che la diagnosi sia eseguita da un medico specialista che prenda in considerazione diversi fattori prima di decidere come procedere.

Nella valutazione dello stato della prostata, il medico può decidere di eseguire il test del PSA e l'esplorazione rettale, che si esegue nell'ambulatorio del medico di base o dell'urologo, e permette a volte di identificare al tatto la presenza di eventuali noduli a livello della prostata.

Se questo esame fa sorgere il sospetto di tumore, si procede in genere con una biopsia della prostata su guida ecografica. L'unico esame in grado di identificare con certezza la presenza di cellule tumorali nel tessuto prostatico è la biopsia eseguita in anestesia locale, che dura pochi minuti e viene fatta in regime di day hospital. Grazie alla guida della sonda ecografica inserita nel retto vengono effettuati, con un ago speciale, almeno 12 prelievi per via trans-rettale o per via trans-perineale (la regione compresa tra retto e scroto) che vengono poi analizzati dal patologo al microscopio alla ricerca di eventuali cellule tumorali. La biopsia prostatica può essere anche eseguita in maniera mirata sotto la guida della risonanza magnetica.

Come si cura

Oggi sono disponibili molti tipi di trattamento per il tumore della prostata ciascuno dei quali presenta benefici ed effetti collaterali specifici. Solo un'attenta analisi delle caratteristiche del paziente (età, aspettativa di vita eccetera) e della malattia (basso, intermedio o alto rischio) permetterà allo specialista urologo di consigliare la strategia più adatta e personalizzata e di concordare la terapia anche in base alle preferenze di chi si deve sottoporre alle cure.

In alcuni casi, soprattutto per pazienti anziani o con altre malattie gravi, si può scegliere di non attuare nessun tipo di terapia e "aspettare": è quello che gli anglosassoni chiamano watchful waiting, una "vigile attesa" che non prevede trattamenti sino alla comparsa di sintomi. In pazienti che presentino caratteristiche della malattia a basso rischio esistono opzioni terapeutiche che consentono di posticipare il trattamento nel momento in cui la malattia diventi " clinicamente significativa", effettuando inizialmente solo controlli abbastanza frequenti (PSA, esame rettale,

biopsia) che permettono di controllare l'evoluzione della malattia e verificare eventuali cambiamenti che meritano un intervento.

Quando si parla di terapia attiva, invece, la scelta spesso ricade sulla chirurgia radicale. La prostatectomia radicale - la rimozione dell'intera ghiandola prostatica e dei linfonodi della regione vicina al tumore - viene considerata un intervento curativo, se la malattia risulta confinata nella prostata. Grazie ai notevoli miglioramenti degli strumenti chirurgici, oggi l'intervento di rimozione della prostata può essere effettuato in modo classico (prostatectomia radicale retro pubica aperta), per via laparoscopica, o attraverso la laparoscopia robot-assistita.

In Italia i robot adatti a praticare l'intervento sono sempre più diffusi su tutto il territorio nazionale, anche se studi recenti hanno dimostrato che gli esiti dell'intervento robotico e di quello classico si equivalgono nel tempo: non c'è quindi una reale indicazione a eseguire l'intervento tramite robot. Per i tumori in stadi avanzati, il bisturi da solo spesso non riesce a curare la malattia e vi è quindi la necessità di associare trattamenti come la radioterapia o la ormonoterapia.

Per la cura della neoplasia prostatica, nei trattamenti considerati standard, è stato dimostrato che anche la radioterapia a fasci esterni è efficace nei tumori di basso rischio, con risultati simili a quelli della prostatectomia radicale.

Un'altra tecnica radioterapica che sembra offrire risultati simili alle precedenti nelle malattie di basso rischio è la brachiterapia, che consiste nell'inserire nella prostata piccoli "semi" che rilasciano radiazioni. Quando il tumore della prostata si trova in stadio metastatico, a differenza di quanto accade in altri tumori, la chemioterapia non è il trattamento di prima scelta e si preferisce invece la terapia ormonale. Questa ha lo scopo di ridurre il livello di testosterone - ormone maschile che stimola la crescita delle cellule del tumore della prostata - ma porta con sé effetti collaterali come calo o annullamento del desiderio sessuale, impotenza, vampate, aumento di peso, osteoporosi, perdita di massa muscolare e stanchezza.

Fra le terapie locali ancora in via di valutazione vi sono la crioterapia (eliminazione delle cellule tumorali con il freddo) e HIFU (ultrasuoni focalizzati sul tumore). Sono inoltre in fase di sperimentazione, in alcuni casi già molto avanzata, anche i vaccini che spingono il sistema immunitario a reagire contro il tumore e a distruggerlo, e i farmaci anti-angiogenici che bloccano la formazione di nuovi vasi sanguigni impedendo al cancro di ricevere il nutrimento necessario per evolvere e svilupparsi ulteriormente. Queste ultime forme di terapia sono indicate in pazienti con malattia in stadio avanzato.

Chi è a rischio

Uno dei principali fattori di rischio per il tumore della prostata è l'età : le possibilità di ammalarsi sono molto scarse prima dei 40 anni, ma aumentano sensibilmente dopo i 50 anni e circa due

tumori su tre vengono diagnosticati in persone con più di 65 anni. I ricercatori hanno dimostrato che circa il 70% degli uomini oltre gli 80 anni ha un tumore della prostata, anche se nella maggior parte dei casi la malattia non dà segni e ci si accorge della sua presenza solo in caso di autopsia dopo la morte.

Quando si parla di tumore della prostata un altro fattore non trascurabile è senza dubbio la familiarità, il rischio di ammalarsi è pari al doppio per chi ha un parente consanguineo (padre, fratello eccetera) con la malattia rispetto a chi non ha nessun caso in famiglia.

Anche la presenza di mutazioni in alcuni geni come BRCA1 e BRCA2, già coinvolti nel favorire l'insorgenza di tumori di seno e ovaio, o del gene HPC1, può aumentare il rischio di sviluppare un cancro alla prostata.

La probabilità di ammalarsi potrebbe essere legata anche ad alti livelli di ormoni come il testosterone, che favorisce la crescita delle cellule prostatiche, e l'ormone IGF1, simile all'insulina, ma che lavora sulla crescita delle cellule e non sul metabolismo degli zuccheri.

Non meno importanti sono i fattori di rischio legati allo stile di vita: dieta ricca di grassi saturi, obesità, mancanza di esercizio fisico sono solo alcune delle caratteristiche e delle abitudini negative sempre più diffuse nel mondo occidentale che possono favorire lo sviluppo e la crescita del tumore della prostata.

Quanto è diffuso

Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e rappresenta circa il 15% di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo: le stime, relative all'anno 2015, parlano di 35.000 nuovi casi l'anno in Italia, ma il rischio che la malattia abbia un esito nefasto non è particolarmente elevato, soprattutto se si interviene in tempo.

Lo dimostrano anche i dati relativi al numero di persone ancora vive dopo cinque anni dalla diagnosi - in media il 91% - una percentuale tra le più elevate tra i tumori, soprattutto se si tiene conto dell'età avanzata dei pazienti e quindi delle altre possibili cause di morte.

Stando ai dati più recenti, nel corso della propria vita un uomo su 8 nel nostro Paese ha la probabilità di ammalarsi di tumore della prostata. L'incidenza, cioè il numero di nuovi casi registrati in un dato periodo di tempo, è cresciuta fino al 2003, in concomitanza della maggiore diffusione del test PSA (Antigene prostatico specifico, in inglese Prostate Specific Antigene) quale strumento per la diagnosi precoce, e successivamente a iniziato a diminuire.

Prevenzione

Non esiste una prevenzione primaria specifica per il tumore della prostata anche se sono note

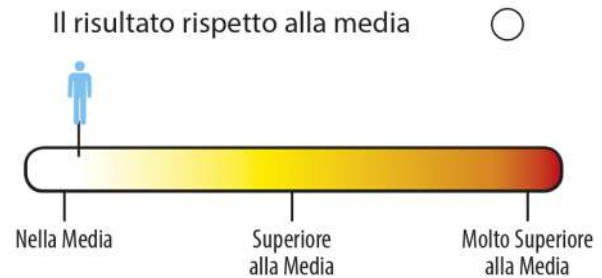
alcune utili regole comportamentali che possono essere incluse nella vita di tutti i giorni: aumentare il consumo di frutta, verdura, cereali integrali e ridurre quello di carne rossa, soprattutto se grassa o troppo cotta e di cibi ricchi di grassi saturi.

È buona regola inoltre mantenere il proprio peso nella norma e mantenersi in forma facendo ogni giorno attività fisica - senza esagerare, è sufficiente mezz'ora al giorno, anche solo una camminata.

La prevenzione secondaria consiste nel rivolgersi al medico ed eventualmente nel sottoporsi ogni anno a una visita urologica, se si ha familiarità per la malattia o se sono presenti fastidi urinari.

Livello di suscettibilità 1

Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale di riferimento.



Raccomandazioni

Si raccomanda di ricevere un consulto da uno Specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
11q13	rs10896449	G	AG
11q13	rs11228565	A	AG
11q13	rs7931342	G	TG
17q24	rs1859962	G	TG
22q13	rs5759167	G	TT
2q37	rs7584330	C	AG
8q24	rs1016343	T	TC
8q24	rs10505483	T	GG
8q24	rs1447295	A	CC
8q24	rs16901979	A	CC
8q24	rs16902094	G	AA
8q24	rs4242382	A	GG
8q24	rs445114	T	TC
8q24	rs6983561	C	AA
8q24	rs7000448	T	CC

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
8q24	rs7837688	T	GG
9q33	rs1571801	T	TG
ARMC2/SESN1	rs2273669	G	AG
ATP5SL/CEACAM21	rs11672691	G	AG
CCHCR1	rs130067	G	AA
CLDN23	rs7013418	G	TG
CTBP2	rs4962416	C	TT
EBF2	rs11135910	A	CC
EHBP1	rs721048	A	AG
FGF10	rs2121875	C	GG
HNF1A	rs17021918	C	TC
HNF1B	rs7501939	C	TT
HOXB13	rs138213197	T	CC
ITGA6	rs12621278	A	AA
KLK3	rs2735839	G	GG
KRT8	rs902774	A	AG
MSMB	rs10993994	T	TC
NKX3-1	rs1512268	T	AG
NOTCH4	rs3096702	A	CC
NUDT10	rs5945572	A	AG
NUDT10	rs5945619	C	TT
PDLIM5	rs12500426	A	CC
PRPH	rs10875943	C	TT
RAD51L1	rs7141529	G	CC
SLC22A3	rs9364554	T	TC
SP8	rs12155172	A	GG

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
TET2	rs7679673	C	AA
THADA	rs1465618	T	GG
UBXD4	rs4665609	A	AA
VPS53/FAM57A	rs684232	G	AA
ZBTB38	rs6763931	A	GG

Bibliografia

Lo studio della letteratura è alla base della risposta determinata e più popoloso è il campione, più accurati sono i dati.

In futuro è ragionevole aspettarsi sempre più studi in merito, e di conseguenza sempre maggiore accuratezza.

Riportiamo qui di seguito le basi scientifiche studiate per giungere al suo livello di suscettibilità, che abbiamo messo a confronto con il suo DNA.

Ethnicity: Caucasian

Zheng SL., et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):910-9.

Reinhardt D., et al. Prostate Cancer Risk Alleles are Associated with Prostate Cancer Volume and Prostate Size. *J Urol.* 2013 Dec 15. pii: S0022-5347(13)06128-4.

Gudmundsson J., et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* Oct 2009; 41(10): 1122–1126.

Chang BL., et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. *Hum Mol Genet.* Apr 1, 2009; 18(7): 1368–1375.

Kote-Jarai Z., et al. Multiple Novel Prostate Cancer Predisposition Loci Confirmed by an International Study: The PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):2052-61.

Zheng SL., et al. Genetic Variants and Family History predict Prostate Cancer similar to PSA. *Clin Cancer Res.* Feb 1, 2009; 15(3): 1105–1111.

Thomas G. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008 Mar;40(3):310-5.

Teerlink CC., et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. *Hum Genet.* 2014 Mar;133(3):347-56.

Eeles RA., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):385-91, 391e1-2.

Eeles RA., ET AL. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1116-21.

Schumacher FR., ET AL. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 1;20(19):3867-75.

Amin Al Olama A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate

- cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet.* Jan 15, 2013; 22(2): 408–415.
- Hazelett DJ., et al. Comprehensive Functional Annotation of 77 Prostate Cancer Risk Loci. *PLoS Genet.* 2014 Jan 30;10(1):e1004102
- Kote-Jarai Z., et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):785-91.
- Gudmundsson J., et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. *Nat Genet.* 2012 Dec;44(12):1326-9.
- Gudmundsson J., et al. Common sequence variants on 2p15 and xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet.* 2008 Mar;40(3):281-3.
- Sun J., et al. Evidence for two independent prostate cancer risk associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1153-5.
- Lange EM., et al. Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer. *PLoS One.* 2014 Apr 16;9(4):e93436.
- Van den Broeck T., et al. The role of single nucleotide polymorphisms in predicting prostate cancer risk and therapeutic decision making. *Biomed Res Int.* 2014;2014:627510.
- Xu J., et al. Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history. *Prostate.* 2009 Oct 1;69(14):1565-72.
- Lindström S., et al. Common genetic variants in prostate cancer risk prediction--results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Mar;21(3):437-44.
- Macinnis RJ., et al. A risk prediction algorithm based on family history and common genetic variants: application to prostate cancer with potential clinical impact. *Genet Epidemiol.* Sep 2011; 35(6): 549–556.
- Jin G., et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis: evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet.* 2012 Jul;131(7):1095-103.
- Sun J., et al. Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer. *Prostate.* 2011 Mar 1;71(4):421-30.
- Lange EM., et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate.* 2012 Feb 1;72(2):147-56.
- Sun J., et al. Genetic Score Is an Objective and Better Measurement of Inherited Risk of Prostate Cancer than Family History. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):585-7.
- Kirkegaard P., et al. A cluster-randomised, parallel group, controlled intervention study of genetic prostate cancer risk assessment and use of PSA tests in general practice—the ProCaRis study: study protocol. *BMJ Open.* 2013 Mar 1;3(3).

Kader AK., et al. Potential impact of adding genetic markers to clinical parameters in predicting prostate biopsy outcomes in men following an initial negative biopsy: findings from the REDUCE trial. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):953-61.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Teerlink CC., et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. <i>Hum Genet.</i> 2014 Mar;133(3):347-56.	2014	Caucasian	25	9.560	2.946	P < 1E-02
Hazelett DJ., et al. Comprehensive Functional Annotation of 77 Prostate Cancer Risk Loci. <i>PLoS Genet.</i> 2014 Jan 30;10(1):e1004102	2014	Caucasian	727	Colture cellulari	Colture cellulari	P < 5E-02
Lange EM., et al. Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer. <i>PLoS One.</i> 2014 Apr 16;9(4):e93436.	2014	Caucasian	458.162	931	2.571	P < 5E-05
Eeles RA., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. <i>Nat Genet.</i> 2013 Apr;45(4):385-91, 391e1-2.	2013	Caucasian	211.155	25.074	27.272	P < 1E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Amin Al Olama A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. Hum Mol Genet. Jan 15, 2013; 22(2): 408–415.	2013	Multi Ethnic	2.600.000	11.085	11.463	P < 5E-02
Reinhardt D., et al. Prostate Cancer Risk Alleles are Associated with Prostate Cancer Volume and Prostate Size. J Urol. 2013 Dec 15. pii: S0022-5347(13)06128-4.	2013	Caucasian	38	1.321	-	P < 5E-02
Gudmundsson J., et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. Nat Genet. 2012 Dec;44(12):1326-9.	2012	Caucasian	252	5.141	54.444	P < 1,5E-09
Lindström S., et al. Common genetic variants in prostate cancer risk prediction--results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Mar;21(3):437-44.	2012	Caucasian	39	7.509	7.652	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Jin G., et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis: evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). Hum Genet. 2012 Jul;131(7):1095-103.	2012	Caucasian	17	5.730	-	P < 5E-02
Lange EM., et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. Prostate. 2012 Feb 1;72(2):147-56.	2012	Caucasian	13	1.163	2.713	P < 5E-02
Schumacher FR., ET AL. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. Hum Mol Genet. 2011 Oct 1;20(19):3867-75.	2011	Caucasian	571.243	2.782	4.458	P < 5E-02
Kote-Jarai Z., et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. Nat Genet. 2011 Jul 10;43(8):785-91.	2011	Caucasian	2.600.000	37.250	36.359	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Macinnis RJ., et al. A risk prediction algorithm based on family history and common genetic variants: application to prostate cancer with potential clinical impact. Genet Epidemiol. Sep 2011; 35(6): 549–556.	2011	Caucasian	26	4.390	-	P < 5E-02
Sun J., et al. Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer. Prostate. 2011 Mar 1;71(4):421-30.	2011	Caucasian	28	2.899	1.722	P < 5E-02
Eeles RA., ET AL. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1116-21.	2009	Caucasian	541.129	21.733	20.655	P < 1E-06
Xu J., et al. Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history. Prostate. 2009 Oct 1;69(14):1565-72.	2009	Caucasian	14	4.065	2.938	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Gudmundsson J., et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. Nat Genet. Oct 2009; 41(10): 1122–1126.	2009	Caucasian	22	1.980	7.000	P < 5E-02
Chang BL., et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. Hum Mol Genet. Apr 1, 2009; 18(7): 1368–1375.	2009	Caucasian	45	2.899	1.722	P < 5E-02
Zheng SL., et al. Genetic Variants and Family History predict Prostate Cancer similar to PSA. Clin Cancer Res. Feb 1, 2009; 15(3): 1105–1111.	2009	Caucasian	12	2.893	1.781	P < 5E-02
Thomas G. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):310-5.	2008	Caucasian	528	1.172	1.157	P < 5E-02
Gudmundsson J., et al. Common sequence variants on 2p15 and xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):281-3.	2008	Caucasian	2	10.054	28.879	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Sun J., et al. Evidence for two independent prostate cancer risk associated loci in the HNF1B gene at 17q12. Nat Genet. 2008 Oct;40(10):1153-5.	2008	Caucasian	41	9.572	7.421	P < 5E-02
Zheng SL., et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):910-9.	2008	Caucasian	16	2893	2149	P < 5E-02
Kote-Jarai Z., et al. Multiple Novel Prostate Cancer Predisposition Loci Confirmed by an International Study: The PRACTICAL Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Aug;17(8):2052-61.	2008	Caucasian	7	7370	5742	P < 5E-02

Ethnicity: Afroamerican

Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9.

Batai K., et al. Fine-mapping of IL16 gene and prostate cancer risk in African Americans. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2059-68.

Bensen JT., et al. Admixture Mapping of Prostate Cancer in African Americans participating in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). Prostate. 2014 Jan;74(1):1-9.

Chang BL., et al. Validation of genome-wide prostate cancer associations in men of African descent. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jan;20(1):23-32.

Cook MB., et al. A genome-wide association study of prostate cancer in West African men. Hum Genet. 2014 May;133(5):509-21.

Haiman CA., et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. PLoS Genet. 2011 May;7(5):e1001387.

Haiman CA., et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet.* 2011 Jun;43(6):570-3.

Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet.* 2007 May; 39(5): 638–644.

Han Y., et al. Generalizability of established prostate cancer risk variants in men of African ancestry. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1210-7.

Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):3474-81.

Peprah E., et al. Genome-wide association studies in Africans and African Americans: expanding the framework of the genomics of human traits and disease. *Public Health Genomics.* 2015;18(1):40-51.

Robbins C., et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. *Genome Res.* 2007 Dec;17(12):1717-22.

Robbins CM., et al. EphB2 SNPs and Sporadic Prostate Cancer Risk in African American Men. *PLoS One.* 2011; 6(5): e19494.

Sutcliffe S., et al. MSMB variation and prostate cancer risk: clues towards a possible fungal etiology. *Prostate.* 2014 May;74(6):569-78.

Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2012 Mar; 17(3): 312–320.

Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. <i>Nat Genet.</i> 2014 Oct;46(10):1103-9.	2014	Multi Ethnic	23	43303	43737	P < 5E-02
Batai K., et al. Fine-mapping of IL16 gene and prostate cancer risk in African Americans. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2012 Nov;21(11):2059-68.	2012	African American	11	806	895	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Bensen JT., et al. Admixture Mapping of Prostate Cancer in African Americans participating in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). Prostate. 2014 Jan;74(1):1-9.	2014	African American	1509	1130	-	P < 5E-02
Chang BL., et al. Validation of genome-wide prostate cancer associations in men of African descent. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jan;20(1):23-32.	2011	African American	47	4040	3748	P < 5E-02
Cook MB., et al. A genome-wide association study of prostate cancer in West African men. Hum Genet. 2014 May;133(5):509-21.	2014	African American	90	5570	5430	P < 5E-02
Haiman CA., et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. PLoS Genet. 2011 May;7(5):e1001387.	2011	African American	49	3425	3290	P < 5E-02
Haiman CA., et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. Nat Genet. 2011 Jun;43(6):570-3.	2011	African American	1047986	3425	3290	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Han Y., et al. Generalizability of established prostate cancer risk variants in men of African ancestry. <i>Int J Cancer</i> . 2015 Mar 1;136(5):1210-7.	2015	African American	82	4858	4678	P < 5E-02
Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. <i>Int J Clin Exp Med</i> . 2015 Mar 15;8(3):3474-81.	2015	Multi Ethnic	1	28370	48360	P < 5E-02
Robbins C., et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. <i>Genome Res</i> . 2007 Dec;17(12):1717-22.	2007	African American	24	490	567	P < 5E-02
Robbins CM., et al. EphB2 SNPs and Sporadic Prostate Cancer Risk in African American Men. <i>PLoS One</i> . 2011; 6(5): e19494.	2011	African American	341	490	567	P < 5E-02

Ethnicity: Asian

Akamatsu S., et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet*. 2012 Feb 26;44(4):426-9,

Akamatsu S., et al. Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. *PLoS One*. 2012;7(10):e46454.

Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1103-9.

Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):2048-58.

Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet*. 2007 May; 39(5): 638–644.

Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin*

Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3474-81.

Liu F., et al. Systematic confirmation study of reported prostate cancer risk-associated single nucleotide polymorphisms in Chinese men. *Cancer Sci.* 2011 Oct;102(10):1916-20.

Na R., et al. Evaluation of Reported Prostate Cancer Risk-Associated SNPs From Genome-Wide Association Studies of Various Racial Populations in Chinese Men. *Prostate.* 2013 Nov; 73(15): 1623–1635.

Takata R., et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010 Sep;42(9):751-4.

Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2012 Mar; 17(3): 312–320.

Wang M., et al. Replication and cumulative effects of GWAS-identified genetic variations for prostate cancer in Asians: a case-control study in the ChinaPCa consortium. *Carcinogenesis.* 2012 Feb;33(2):356-60.

Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.

Xu J. et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. *Nat Genet.* 2012 Nov; 44(11): 1231–1235.

Zheng J., et al. Predictive performance of prostate cancer risk in Chinese men using 33 reported prostate cancer risk-associated SNPs. *Prostate.* 2012 Apr;72(5):577-83.

Zhu Y., et al. Prostate cancer in East Asia: evolving trend over the last decade. *Asian J Androl.* 2015 Jan-Feb; 17(1): 48–57.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Akamatsu S., et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. <i>Nat Genet.</i> 2012 Feb 26;44(4):426-9,	2012	Asian	9	2.557	3.033	P < 1E-04
Akamatsu S., et al. Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. <i>PLoS One.</i> 2012;7(10):e46454.	2012	Asian	31	3294	6281	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9.	2014	Multi Ethnic	23	43303	43737	P < 5E-02
Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2048-58.	2012	Multi Ethnic	69	5513	7379	P < 5E-02
Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3474-81.	2015	Asian	1	76730	48360	P < 1E-03
Liu F., et al. Systematic confirmation study of reported prostate cancer risk-associated single nucleotide polymorphisms in Chinese men. Cancer Sci. 2011 Oct;102(10):1916-20.	2011	Asian	33	1108	1525	P < 5E-02
Na R., et al. Evaluation of Reported Prostate Cancer Risk-Associated SNPs From Genome-Wide Association Studies of Various Racial Populations in Chinese Men. Prostate. 2013 Nov; 73(15): 1623–1635.	2013	Asian	53	1922	2175	P < 5E-02
Takata R., et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. Nat Genet. 2010 Sep;42(9):751-4.	2010	Asian	31	4584	8801	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Wang M., et al. Replication and cumulative effects of GWAS-identified genetic variations for prostate cancer in Asians: a case-control study in the ChinaPCa consortium. <i>Carcinogenesis</i> . 2012 Feb;33(2):356-60.	2012	Asian	5	1524	2169	P < 5E-02
Xu J. et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. <i>Nat Genet</i> . 2012 Nov; 44(11): 1231–1235.	2012	Asian	731458	4484	8934	P < 5E-02
Zheng J., et al. Predictive performance of prostate cancer risk in Chinese men using 33 reported prostate cancer risk-associated SNPs. <i>Prostate</i> . 2012 Apr;72(5):577-83.	2012	Asian	33	1108	1525	P < 5E-02

Ethnicity: Hispanic

Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1103-9.

Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):2048-58.

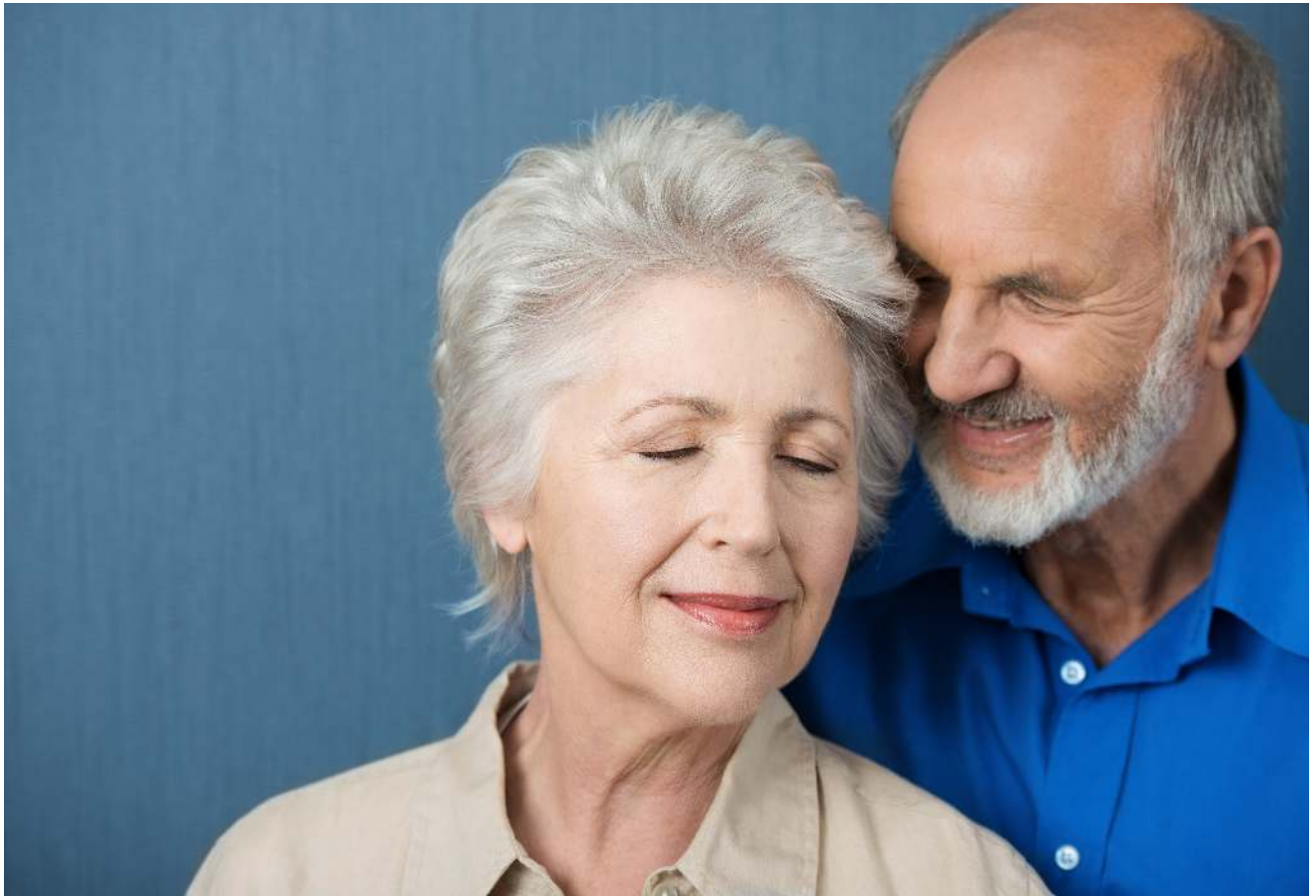
Beuten J., et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. *Carcinogenesis*. 2009 Aug;30(8):1372-9.

Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2012 Mar; 17(3): 312–320.

Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.

Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet*. 2007 May; 39(5): 638–644.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9.	2014	Multi Ethnic	23	43.303	43.737	P < 5E-02
Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2048-58.	2012	Multi Ethnic	69	5.513	7.379	P < 5E-02
Beuten J., et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. Carcinogenesis. 2009 Aug;30(8):1372-9.	2009	Multi Ethnic	49	797	1.312	P < 5E-03



Oncologia: colon retto

Ogni giorno in Italia mille nuovi pazienti vengono diagnosticati affetti da tumore maligno, che si aggiungono ai circa due milioni e mezzo di pazienti che vivono già con una diagnosi di tumore oggi in Italia. Sul rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tipo di tumore durante la vita la probabilità di un uomo di sviluppare un tumore è uno su due e per la donna una su tre.

Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come una donna su otto si ammalerà di un tumore della mammella, così come un uomo ogni sette si ammalerà di un tumore della prostata, un uomo ogni dieci ed una donna ogni diciassette si ammalerà di un tumore del colon retto durante la vita. Ovviamente queste diagnosi non sono una sentenza di morte, in quanto circa il 55% dei tumori diagnosticati guarisce con le armi terapeutiche a disposizione, in particolare la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e la terapia biologica.

Certamente è comunque possibile migliorare questi risultati sia con un miglioramento del trattamento a disposizione ma anche con una diagnosi più precoce. Al riguardo di questo ultimo punto, accanto ai programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del colon retto e anche della prostata, sono stati messi a punto percorsi per la valutazione di uno dei fattori di rischio più rilevanti di sviluppare tumori alla mammella, al colon retto e alla prostata: la familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di casi con tumore della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata.

Nel tumore del colon retto è ormai chiaro che esistono forme di tipo ereditario nelle quali i genitori trasmettono ai figli un gene difettoso che con il tempo può dare origine alla malattia. È più probabile che un tumore del colon retto sia ereditario se nella famiglia di origine si sono manifestate alcune malattie che predispongono alla formazione di tumori intestinali. Tra queste si possono ricordare le cosiddette poliposi adenomatose ereditarie legate alle mutazioni in un gene oncosoppressore e la carcinosi ereditaria del colon retto su base non poliposica che è invece dovuta a problemi nei geni che si occupano di riparare il DNA in caso di errori.

Da non dimenticare che esistono anche casi in cui le mutazioni che causano il tumore non vengono ereditate ma si presentano nel corso della vita di una persona che è nata senza quel difetto.

Oncologia: colon retto

Introduzione

TUMORE DEL COLON-RETTO (Fonte: Fondazione Umberto Veronesi)

CHE COS'È

I tumori del colon-retto colpiscono il tratto finale del tubo digerente. Sono dovuti nella gran parte dei casi a una trasformazione in senso maligno di polipi, piccole escrescenze derivate dalla riproduzione incontrollata di cellule della mucosa intestinale.

I polipi in molti casi non danno sintomi e sono rilevati grazie alla colonscopia. Solo i polipi adenomatosi danno origine a lesioni precancerose da cui può svilupparsi la neoplasia.

FATTORI DI RISCHIO

Diversi fattori ambientali e comportamentali sono stati associati a un aumento di rischio per il tumore del colon-retto. Numerose ricerche hanno infatti dimostrato che le persone che consumano grandi quantità di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, poca frutta e verdura sono più esposte all'insorgenza della patologia. Lo stesso dicasi per i fumatori, i forti consumatori di alcolici, le persone in sovrappeso e sedentarie.

Contano anche la familiarità e i fattori ereditari in circa un caso su tre. In particolare, il rischio può essere aumentato se la patologia è stata diagnosticata in un parente stretto (padre, madre, fratello o sorella) di età inferiore a 45 anni, oppure in più parenti stretti all'interno della stessa famiglia. Ulteriori condizioni di rischio possono essere patologie intestinali come: malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, poliposi adenomatosa familiare (FAP) e sindrome di Lynch.

COME SI CURA

- Chirurgia

Il tumore del colon-retto si tratta comunemente con la chirurgia. L'estensione dell'intervento dipende dalla localizzazione dallo stadio del tumore. Se la malattia è molto estesa possono essere asportati anche i linfonodi regionali ad essa vicini per scongiurare il rischio di diffusione delle cellule tumorali a distanza.

Gli interventi più estesi possono richiedere una stomia (colostomia o ileostomia), una deviazione temporanea o definitiva delle feci, che possono venire eliminate attraverso una breccia nella parete addominale anteriore.

- Chemioterapia

La chemioterapia consiste nell'impiego di farmaci detti citotossici o antitumorali, che hanno la funzione di bloccare la crescita e la divisione delle cellule tumorali. La chemioterapia può essere somministrata prima e dopo la rimozione chirurgica del tumore.

La chemioterapia neoadiuvante viene somministrata prima dell'operazione per ridurre le dimensioni del tumore e facilitarne la completa rimozione chirurgica.

La chemioterapia adiuvante viene praticata dopo l'intervento e ha lo scopo di ridurre le probabilità di recidive perchè distrugge eventuali cellule tumorali residue.

- Radioterapia

La radioterapia consiste nell'utilizzo di radiazioni ad alta energia per distruggere le cellule tumorali, cercando di danneggiare il meno possibile le cellule sane. È utilizzata per i tumori del retto, ma normalmente non si applica per il trattamento di quelli del colon, se non per alleviare la sintomatologia in rari casi.

Può essere somministrata prima della chirurgia per ridurre le dimensioni del tumore, che potrà essere così asportato più facilmente, diminuendo anche il rischio di recidiva. Altrimenti, verrà impiegata in seguito se il chirurgo ha incontrato difficoltà a rimuovere interamente il tumore. Se la malattia si è ormai diffusa o nei casi di recidiva, soprattutto con interessamento della regione pelvica, la radioterapia può essere utile per ridurre le dimensioni della lesione e per alleviare i sintomi, incluso quindi il dolore.

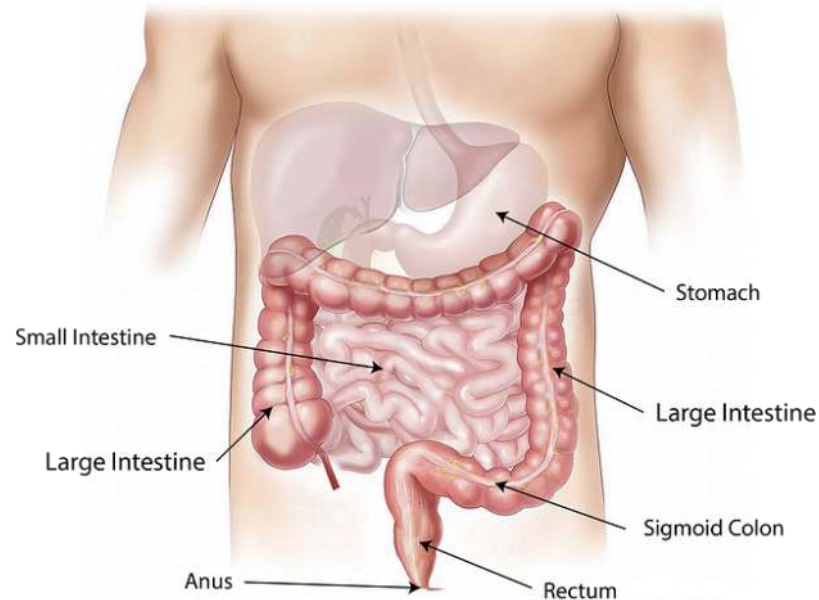
- Terapia ad anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono sostanze che riconoscono e si legano ad altre proteine (recettori), presenti soprattutto nelle cellule tumorali, e ne inibiscono l'attività. Nel caso di mutazione del gene KRAS, questi farmaci devono essere combinati con la chemioterapia: se somministrati da soli, risultano poco efficaci. Il trattamento con gli anticorpi monoclonali può determinare alcuni effetti collaterali come: reazioni allergiche seguite da sintomi simil-influenzali, calo di pressione o nausea, eruzione cutanea, stanchezza.

In alcuni casi, la prima dose del trattamento si somministra nell'arco di diverse ore, a volte insieme a qualche altro preparato per prevenire la comparsa, o ridurre l'entità, di eventuali effetti collaterali.

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: recettore del fattore di

crescita epidermica) e anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor: fattore di crescita vascolare endoteliale), sono impiegati nel trattamento del tumore del colon retto (e di altre neoplasie). Entrambe le tipologie di anticorpi agiscono contrastando l'effetto di particolari fattori di crescita.



PREVENZIONE

E' molto importante praticare attività fisica con regolarità, poichè il peso in eccesso e la sedentarietà, fortemente connessi fra loro, sono associati a un rischio maggiore di malattia. Riguardo all'alimentazione, sono da limitare le carni rosse e conservate (come i salumi), mentre mostrano un'utilità preventiva i vegetali, come frutta, verdura, cereali integrali e legumi, anche per il loro contenuto di fibra.

Si riconosce un legame fra alte concentrazioni di vitamina D nell'organismo e un minor rischio di tumore del colon, ma non vi sono ancora evidenze chiare del fatto che aumentando le quantità di vitamina D si possa prevenire lo sviluppo della malattia. Infine si studiano con interesse gli effetti di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo.

PREVENZIONE SECONDARIA: LO SCREENING

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età. Si tratta di un intervento di prevenzione attiva, effettuato con la ricerca di sangue occulto nelle feci e, nei casi positivi, successiva colonscopia (oggi eseguibile attraverso diverse metodiche). Viene ripetuto a intervalli variabili da due a cinque anni, con esigenze più stringenti nel caso in cui siano

presenti fattori di rischio (familiarità di primo grado, presenza di polipi o malattie infiammatorie croniche intestinali).

Lo screening facilita l'identificazione e quindi la rimozione di precursori (adenomi), prima che si trasformino in carcinoma. Aumenta così la probabilità di scoprire carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente riduzione della mortalità.

QUANTO È DIFFUSO

Il tumore del colon-retto è il primo tumore per insorgenza nella popolazione italiana: nel 2017 sono state effettuate circa 53mila nuove diagnosi. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto (14%), preceduto dalla mammella.

Il 58% delle persone colpite da un tumore del colon-retto risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, con una moderata tendenza all'aumento (i dati risalgono ai primi anni 2000).

Livello di suscettibilità 2

Il test indica un livello di suscettibilità superiore a quello della popolazione di riferimento.



Raccomandazioni

Si raccomanda di ricevere un consulto da uno Specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
10p14	rs10795668	G	GG
8q24	rs10505477	A	CC
BMP2	rs961253	C	CC
BMP4	rs1957636	T	TT
CDH1	rs16260	A	CC
EIF3H	rs16892766	C	AA
GREM1	rs16969681	T	CC
LAMA5	rs4925386	C	CC
MLH1	rs1800734	A	AG
MYNN	rs10936599	C	CC
RHPN2	rs10411210	C	TC
SMAD7	rs12953717	T	TT
SMAD7	rs4939827	T	TC
TERT	rs2736100	A	TG

Bibliografia

Lo studio della letteratura è alla base della risposta determinata e più popoloso è il campione, più accurati sono i dati.

In futuro è ragionevole aspettarsi sempre più studi in merito, e di conseguenza sempre maggiore accuratezza.

Riportiamo qui di seguito le basi scientifiche studiate per giungere al suo livello di suscettibilità, che abbiamo messo a confronto con il suo DNA.

Ethnicity: Caucasian

Von Holst S., et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. *Br J Cancer*. 2010 Aug 10;103(4):575-80.

Houlston RS., et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1426-35.

Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):631-7.

Berndt SI., et al. Pooled analysis of genetic variation at chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk. *Hum Mol Genet*. 2008 Sep 1;17(17):2665-72.

Wokolorczyk D., et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. *Cancer Res*. 2008 Dec 1;68(23):9982-6.

Curtin K., et al. Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):616-21.

Middeldorp A., et al. Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18(11):3062-7.

Pomerantz MM., et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2009 Aug;41(8):882-4.

Pittman AM., et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec 1;17(23):3720-7.

Tomlinson IP., et al. COGENT (COlorectal cancer GENeTics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. Jan 19, 2010; 102(2): 447–454.

Peters U., et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. *Hum Genet*. 2012 Feb;131(2):217-34.

Lascorz J., et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. *Carcinogenesis*. 2010 Sep;31(9):1612-9

Liu L., et al. The common variant rs4444235 near BMP4 confers genetic susceptibility of colorectal cancer: an updated meta-analysis based on a comprehensive statistical strategy. *PLoS One*. 2014 Jun 16;9(6):e100133.

Yang H., et al. Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. *PLoS One*. 2014 Feb 24;9(2):e89736.

Thompson CL., et al. Genetic variation in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and colon cancer susceptibility. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e64122.

Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58170.

Kinnersley B, et al. The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. *Br J Cancer*. Sep 4, 2012; 107(6): 1001–1008.

Tomlinson IP., et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer. *PLoS Genet*. 2011 Jun;7(6):e1002105.

Lubbe SJ., et al. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. *Am J Epidemiol*. 2012 Jan 1;175(1):1-10.

Esteban-Jurado C., et al. New genes emerging for colorectal cancer predisposition. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 28;20(8):1961-71.

Whiffin N., Architecture of Inherited Susceptibility to Colorectal Cancer: A Voyage of Discovery. *Genes (Basel)*. 2014 Mar 27;5(2):270-84.

Peters U., et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):799-807.

Whiffin N., et al. MLH1-93G > A is a risk factor for MSI colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2011 Aug;32(8):1157-61.

Ghousaini M., et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jul 2;100(13):962-6.

Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. *Sci Rep*. 2015 Jan 22;5:7957. .

Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. *Mol Genet Genomics*. 2015 Apr;290(2):461-9.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.	2015	Multi Ethnic	1	45495	56000	P < 5E-02
Liu L., et al. The common variant rs4444235 near BMP4 confers genetic susceptibility of colorectal cancer: an updated meta-analysis based on a comprehensive statistical strategy. PLoS One. 2014 Jun 16;9(6):e100133.	2014	Multi Ethnic	1	28770	28234	P < 5E-02
Yang H., et al. Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89736.	2014	Multi Ethnic	1	11796	14378	P < 1E-03
Thompson CL., et al. Genetic variation in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and colon cancer susceptibility. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e64122.	2013	Caucasian	102	1058	1209	P < 5E-02
Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58170.	2013	Multi Ethnic	1	16928	14781	P < 5E-02
Kinnersley B, et at. The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. Br J Cancer. Sep 4, 2012; 107(6): 1001–1008.	2013	Multi Ethnic	75	16039	16430	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Peters U., et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2013 Apr;144(4):799-807.	2013	Multi Ethnic	10	12696	15311	P < 5E-08
Peters U., et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. <i>Hum Genet</i> . 2012 Feb;131(2):217-34.	2012	Caucasian	8	11067	12517	P < 5E-02
Lubbe SJ., et al. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. <i>Am J Epidemiol</i> . 2012 Jan 1;175(1):1-10.	2012	Caucasian	14	8878	6051	P < 5E-02
Tomlinson IP., et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer. <i>PLoS Genet</i> . 2011 Jun;7(6):e1002105.	2011	Caucasian	14	24910	26275	P < 1E-04
Whiffin N., et al. MLH1-93G > A is a risk factor for MSI colorectal cancer. <i>Carcinogenesis</i> . 2011 Aug;32(8):1157-61.	2011	Caucasian	1	10409	6965	P < 5E-02
von Holst S., et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. <i>Br J Cancer</i> . 2010 Aug 10;103(4):575-80.	2010	Caucasian	11	1786	1749	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Lascorz J., et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. Carcinogenesis. 2010 Sep;31(9):1612-9	2010	Caucasian	523	5286	6870	P < 1E-05
Curtin K., et al. Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):616-21.	2009	Caucasian	12	1092	1060	P < 5E-02
Middeldorp A., et al. Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):3062-7.	2009	Caucasian	6	995	1340	P < 5E-02
Houlston RS., et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. Nat Genet. 2008 Dec;40(12):1426-35.	2008	Caucasian	38170	20186	20855	P < 1E-05
Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.	2008	Caucasian	5	14500	13294	P < 1E-05

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Berndt Sl., et al. Pooled analysis of genetic variation at chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk. Hum Mol Genet. 2008 Sep 1;17(17):2665-72.	2008	Caucasian	15	3134	2798	P < 5E-02
Wokolorczyk D., et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. Cancer Res. 2008 Dec 1;68(23):9982-6.	2008	Caucasian	1	7665	1910	P < 1E-02
Pittman AM., et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. Hum Mol Genet. 2008 Dec 1;17(23):3720-7.	2008	Caucasian	1	10638	10457	P < 5E-02
Ghousaini M., et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. J Natl Cancer Inst. 2008 Jul 2;100(13):962-6.	2008	Caucasian	9	2299	2284	P < 5E-02

Ethnicity: Afroamerican

Katkoori VR., et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2406-16.

Kupfer SS., et al. Genetic heterogeneity in colorectal cancer associations between African and European americans. Gastroenterology. 2010 Nov;139(5):1677-85, 1685.e1-8.

Kupfer SS., et al. Shared and independent colorectal cancer risk alleles in TGFβ-related genes in African and European Americans. Carcinogenesis. 2014 Sep;35(9):2025-30.

Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.

Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. Sci Rep. 2015 Jan 22;5:7957.

Pibiri F., et al. Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of colorectal cancer in African

Americans. *Cancer Causes Control*. 2014 May;25(5):561-70.

Wang H., et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans. *Hum Mol Genet*. 2013 Dec 15; 22(24):5048-55.

Weige CC., et al. Transcriptomes and shRNA suppressors in a TP53 allele-specific model of early-onset colon cancer in African Americans. *Mol Cancer Res*. 2014 Jul;12(7):1029-41.

Zanetti KA., et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannose-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. *Cancer Res*. 2012 Mar 15;72(6):1467-77.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Wang H., et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans. <i>Hum Mol Genet</i> . 2013 Dec 15; 22(24):5048-55.	2013	African American	29	1894	4703	P < 5E-02
Kupfer SS., et al. Shared and independent colorectal cancer risk alleles in TGFβ-related genes in African and European Americans. <i>Carcinogenesis</i> . 2014 Sep;35(9):2025-30.	2014	Multi Ethnic	11	1194	1352	P < 5E-02
Kupfer SS., et al. Genetic heterogeneity in colorectal cancer associations between African and European americans. <i>Gastroenterology</i> . 2010 Nov;139(5):1677-85, 1685.e1-8.	2010	Multi Ethnic	22	1194	1352	P < 5E-02
Pibiri F., et al. Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of colorectal cancer in African Americans. <i>Cancer Causes Control</i> . 2014 May;25(5):561-70.	2014	African American	39	961	838	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. <i>Sci Rep.</i> 2015 Jan 22;5:7957.	2015	Multi Ethnic	1	26237	33500	P < 5E-02
Zanetti KA., et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannose-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. <i>Cancer Res.</i> 2012 Mar 15;72(6):1467-77.	2012	African American	24	261	537	P < 1E-03
Katkoori VR., et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. <i>Clin Cancer Res.</i> 2009 Apr 1;15(7):2406-16.	2009	Multi Ethnic	1	137	131	P < 5E-02
Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. <i>Mol Genet Genomics.</i> 2015 Apr;290(2):461-9.	2015	Multi Ethnic	1	45495	56000	P < 5E-02

Ethnicity: Asian

Cui R., et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut.* 2011 Jun;60(6):799-805.

Du H., et al. Association study between XPG Asp1104His polymorphism and colorectal cancer risk in a Chinese population. *Sci Rep.* 2014 Oct 21;4:6700.

Ho JW., et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. *Br J Cancer.* 2011 Jan 18;104(2):369-75.

Jia WH., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):191-6.

Li M., et al. Genetic variants on chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk: a case-control study in China and a meta-analysis of the published literature. *PLoS One.* 2011 Mar

24;6(3):e18251.

Song Q., et al. A Common SMAD7 Variant Is Associated with Risk of Colorectal Cancer: Evidence from a Case-Control Study and a Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33318.

Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):631-7.

Thean LF., et al. Association of Caucasian-identified variants with colorectal cancer risk in Singapore Chinese. *PLoS One*. 2012;7(8):e42407

Tomlinson IP., et al. COGENT (COlorectal cancer GENEtics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. Jan 19, 2010; 102(2): 447–454.

Xiong F., et al. Risk of genome-wide association study-identified genetic variants for colorectal cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jul;19(7):1855-61.

Zhang B., et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. *Int J Cancer*. 2014 Aug 15;135(4):948-55.

Zhang B., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet*. 2014 Jun;46(6):533-42.

Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58170.

Zhang K., et al. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4167-77.

Zhao H., et al. Meta-analysis of the association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and colorectal cancer in Asians. *Tumour Biol*. 2014 Mar;35(3):2111-6

Zheng X., et al. The SNP rs961253 in 20p12.3 is associated with colorectal cancer risk: a case-control study and a meta-analysis of the published literature. *PLoS One*. 2012;7(4):e34625.

Zhou L., et al. Common genetic variant on BMP4 contributes to colorectal adenoma and cancer: A meta-analysis based on 15 studies. *Cytokine*. 2015 Apr;72(2):154-9.

Zhou X., et al. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 7;13:27.

Zou L., et al. Replication study in Chinese population and meta-analysis supports association of the 11q23 locus with colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(9):e45461.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Zhou X., et al. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015 Feb 7;13:27.	2015	Asian	1	1840	1840	P < 5E-02
Zhou L., et al. Common genetic variant on BMP4 contributes to colorectal adenoma and cancer: A meta-analysis based on 15 studies. Cytokine. 2015 Apr;72(2):154-9.	2015	Multi Ethnic	1	58626	88098	P < 5E-02
Zhang B., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. Nat Genet. 2014 Jun;46(6):533-42.	2014	Asian	29	14963	31945	P < 5E-03
Zhang B., et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. Int J Cancer. 2014 Aug 15;135(4):948-55.	2014	Asian	1700000	8675	10504	P < 5E-02
Du H., et al. Association study between XPG Asp1104His polymorphism and colorectal cancer risk in a Chinese population. Sci Rep. 2014 Oct 21;4:6700.	2014	Asian	1	2649	2879	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Zhao H., et al. Meta-analysis of the association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and colorectal cancer in Asians. <i>Tumour Biol.</i> 2014 Mar;35(3):2111-6	2014	Asian	1	2051	2798	P < 5E-02
Jia WH., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. <i>Nat Genet.</i> 2013 Feb;45(2):191-6.	2013	Asian	64	7456	11671	P < 1E-03
Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2013;8(3):e58170.	2013	Multi Ethnic	1	16928	14781	P < 5E-02
Song Q., et al. A Common SMAD7 Variant Is Associated with Risk of Colorectal Cancer: Evidence from a Case-Control Study and a Meta-Analysis. <i>PLoS One.</i> 2012;7(3):e33318.	2012	Multi Ethnic	1	8010	6377	P < 5E-02
Thean LF., et al. Association of Caucasian-identified variants with colorectal cancer risk in Singapore Chinese. <i>PLoS One.</i> 2012;7(8):e42407	2012	Asian	11	1000	1000	P < 5E-02
Zou L., et al. Replication study in Chinese population and meta-analysis supports association of the 11q23 locus with colorectal cancer. <i>PLoS One.</i> 2012;7(9):e45461.	2012	Asian	1	28770	28234	P < 5E-02

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Zheng X., et al. The SNP rs961253 in 20p12.3 is associated with colorectal cancer risk: a case-control study and a meta-analysis of the published literature. PLoS One. 2012;7(4):e34625.	2012	Multi Ethnic	1	3639	4046	P < 5E-02
Cui R., et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. Gut. 2011 Jun;60(6):799-805.	2011	Asian	25	6167	4498	P < 1E-08
Ho JW., et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. Br J Cancer. 2011 Jan 18;104(2):369-75.	2011	Asian	32	892	890	P < 5E-02
Xiong F., et al. Risk of genome-wide association study-identified genetic variants for colorectal cancer in a Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul;19(7):1855-61.	2010	Asian	10	2124	2124	P < 5E-02
Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.	2008	Multi Ethnic	5	14500	13294	P < 1E-05

