



# NUTRIGEN EXPLORER

TEST DEL DNA - NUTRIGENETICA E NUTRIGENOMICA

**NOME**

Nome Cognome

**CENTRO AUTORIZZATO**

Centro Prova

**Diagnostica Spire s.r.l.**

Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia

tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377

[www.diagnosticaspire.it](http://www.diagnosticaspire.it) - [info@diagnosticaspire.it](mailto:info@diagnosticaspire.it)

## I N D I C E

Introduzione	pag. 3
Il test valuta questi ambiti specifici	pag. 4
Come si legge il referto	pag. 5
Simboli utilizzati	
Tabella riassuntiva	
Salute	pag. 6
Controllo del peso - sensibilità ai macronutrienti	pag. 7
Suggerimenti nutrizionali	pag. 8
Referto dettagliato	pagg. 9 - 15
Tabella dei risultati	pag. 16
Descrizione scientifica dei geni analizzati	pagg. 17 - 19
Glossario	pag. 20
Bibliografia	pag. 21

## INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale Della Sanità considera la salute come la piena espressione del benessere psico-fisico. Una definizione molto interessante perché evidenzia che lo stare bene non è lo stato in cui non vi sono malattie bensì una situazione di piena efficienza sia fisica che psichica. Questo ci proietta in una dimensione della medicina diversa in cui acquistano un ruolo di primaria importanza la prevenzione e il potenziamento delle capacità vitali individuali. La decodificazione del genoma umano ha offerto alla Medicina moderna l'evidenza che esiste una continua interazione tra il mondo esterno e i nostri geni e che questi possono modificare la loro espressione in relazione a dieta e stile di vita. Non solo, si è osservato anche che certi processi metabolici dipendono dalle caratteristiche genetiche individuali. Conoscere le caratteristiche salienti del nostro DNA ci può permettere quindi di impostare un percorso di prevenzione personalizzata per rimanere il più possibile in salute e vivere al meglio la propria età qualunque essa sia. Nel DNA è contenuto il nostro codice genetico e quindi i geni cioè quelle aree che contengono le informazioni vitali della cellula. Il 99,9% del DNA è uguale tra gli uomini, lo 0,1% del materiale genetico, però, presenta delle varianti, chiamate anche SNPs o polimorfismi. È da queste varianti che nascono le differenze fra le persone, non solo legate all'aspetto esteriore, ma anche ai processi metabolici, alla tolleranza alle varie sostanze alimentari e alle predisposizioni a malattie. Sono le differenze del DNA che rendono le persone diverse e uniche. Ippocrate, il padre della medicina diceva: "fa che il tuo alimento sia il tuo medicamento e che il tuo medicamento sia il tuo alimento", sosteneva quindi l'importanza del cibo per raggiungere un ottimale stato di salute. Un concetto ovvio alla luce delle recenti scoperte ma che ha determinato un fiorire di diete di tutti i tipi, tutte più o meno supportate da dati scientifici ma spesso in contraddizione tra loro. Nonostante questo però alcune persone hanno tratto vantaggio da questi regimi alimentari.

Ma perché alcuni sì, altri no? Perché una cosa che fa bene ad una persona, la stessa cosa non fa niente o addirittura può far male ad un'altra?

Il motivo è semplice, esistono delle diversità genetiche tra ognuno di noi e per questo è necessario, non tanto cercare regole nutrizionali generali, uguali per tutti, ma individuare il tipo di alimentazione che più si adatta alle caratteristiche costituzionali e genetiche individuali. Il cibo che mangiamo, quindi, non deve più essere visto soltanto come una fonte di calorie, ma come un modulatore della salute in quanto capace di interagire con i vari processi metabolici e per questo in grado di aumentare il rischio di malattia oppure di aprirci le porte alla salute.

Nutrigen Explorer, analizzando una serie di varianti del DNA correlate ad importanti processi metabolici, permette di impostare un programma nutrizionale, nutraceutico e di correzione dello stile di vita personalizzato in base alle caratteristiche del DNA.

## IL TEST VALUTA QUESTI AMBITI SPECIFICI

### AREA SALUTE

- METABOLISMO DEI LIPIDI
- METABOLISMO DEI CARBOIDRATI
- DETOSSIFICAZIONE E STRESS OSSIDATIVO
- INFIAMMAZIONE
- METILAZIONE
- METABOLISMO DELLA VITAMINA D

### CONTROLLO DEL PESO

- SENSIBILITÀ AI MACRONUTRIENTI

La valutazione della costituzione genetica individuale permette di:

- conoscere quale sia l'alimentazione ideale per raggiungere e mantenere il peso ideale;
- conoscere quali tra i principali alimenti sono importanti per la propria salute;
- suggerire delle correzioni specifiche dello stile di vita.

## COME SI LEGGE IL REFERTO

- **La TABELLA RIASSUNTIVA** riporta l'elenco degli ambiti metabolici indagati e la sintesi dei rispettivi risultati ottenuti dall'analisi del suo DNA. In questo modo Lei può avere una rapida visualizzazione della sua situazione generale e verificare la eventuale presenza di situazioni compromesse.
- **I SUGGERIMENTI NUTRIZIONALI** hanno il compito di semplificare la scelta degli alimenti in funzione dell'assetto genetico, in queste troverà i vari alimenti classificati in funzione del risultato del test. I cibi, infatti, sono stati divisi in consigliati quando per le loro caratteristiche nutrizionali favoriscono alcune situazioni metaboliche sfavorevoli o sconsigliati se esistono dei motivi per limitarne l'apporto.
- **IL REFERTO DETTAGLIATO** contiene una spiegazione particolareggiata del funzionamento del suo metabolismo in relazione ai geni analizzati.
- **La TABELLA DEI RISULTATI** riporta il suo profilo genetico per i geni analizzati.
- **Gli APPROFONDIMENTI SCIENTIFICI** forniscono maggiori approfondimenti sulle caratteristiche dei geni analizzati e sulle basi scientifiche del test.
- **IL GLOSSARIO** riporta la spiegazione dei termini tecnici utilizzati nel referto, per una più facile comprensione dei testi.
- **La BIBLIOGRAFIA** riporta le referenze scientifiche del test.

## SIMBOLI UTILIZZATI



Indica che le varianti individuate nell'analisi non alterano in modo sfavorevole l'attività enzimatica delle proteine da loro codificate e/o il rischio associato ad alcune patologie.



Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo leggermente sfavorevole l'attività enzimatica e/o il rischio associato ad alcuni disturbi o patologie.



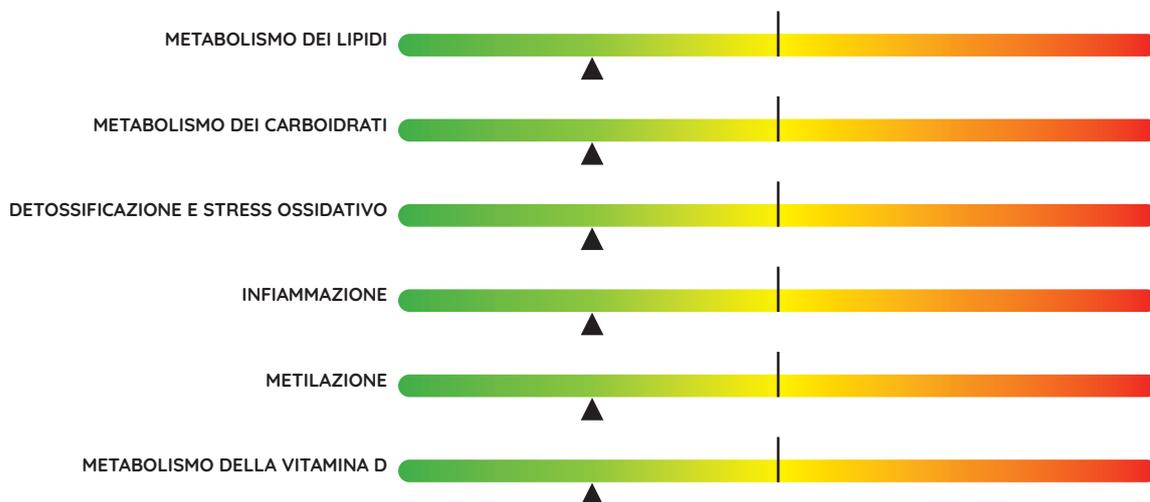
Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo particolarmente sfavorevole l'attività enzimatica con un conseguente incremento del rischio di sviluppare alcuni disturbi o patologie associate.

I risultati illustrati, come pure le considerazioni e le spiegazioni contenute nelle pagine successive di questo fascicolo, non devono essere considerati come una diagnosi medica.

È importante tenere presente che l'informazione genetica è solo una parte dell'informazione totale necessaria ad avere una completa visione dello stato di salute di una persona, i dati qui riportati rappresentano quindi uno strumento a disposizione del medico curante per formulare una corretta valutazione dello stato fisiologico del paziente e suggerire un adeguato trattamento personalizzato.

## TABELLA RIASSUNTIVA

### SALUTE



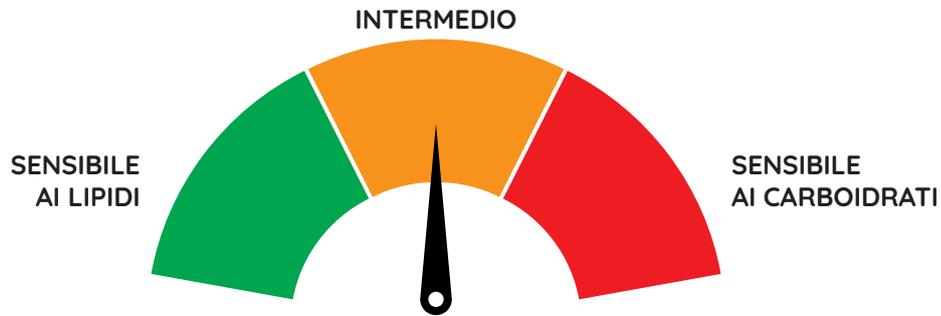
## INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO

L'indice di rischio genetico è calcolato sulla base dei geni analizzati in riferimento alla distribuzione dei genotipi (e dei fattori di rischio genetici associati) nella popolazione caucasica (*David HB, Judy C, Hongyu Z. Comparisons of multi-marker association methods to detect association between a candidate region and disease. Genet Epidemiol 2010;34(3): 201-12.*)



## TABELLA RIASSUNTIVA

### CONTROLLO DEL PESO - SENSIBILITÀ AI MACRONUTRIENTI



RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

**SPIRE**

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074850

RESPONSABILE SCIENTIFICO  
Dr. Flavio Garoia - PhD Genetics Sciences

## SUGGERIMENTI NUTRIZIONALI

GRUPPO ALIMENTARE	DA PREFERIRE	DA LIMITARE	SCONSIGLIATI
CEREALI	<ul style="list-style-type: none"> <li>cereali alternativi (farro, avena, segale, kamut) e pseudocereali (quinoa, grano saraceno, amaranto)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>cereali raffinati (pasta, riso, pane bianchi)</li> </ul>
CARNE		<ul style="list-style-type: none"> <li>carni grasse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>carni lavorate</li> </ul>
PESCE			
UOVA, LEGUMI E PROTEINE VEGETALI			
FORMAGGI E LATTICINI	<ul style="list-style-type: none"> <li>formaggi light</li> </ul>		
VERDURA	<ul style="list-style-type: none"> <li>patate</li> <li>carote</li> <li>zucca</li> </ul>		
FRUTTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>banane</li> <li>ananas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fragole</li> </ul>	
CONDIMENTI E METODI DI COTTURA	<ul style="list-style-type: none"> <li>erbe aromatiche</li> <li>panna vegetale</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>burro</li> <li>olio di palma</li> </ul>
DOLCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>dolci integrali e poco zuccherati</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>dolci e snack confezionati</li> </ul>
DOLCIFICANTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>zucchero di canna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stevia</li> <li>aspartame</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zucchero bianco</li> </ul>
SNACK			<ul style="list-style-type: none"> <li>patatine in sacchetto</li> </ul>
BEVANDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>caffè decaffeinato</li> <li>caffè d'orzo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>succhi di frutta zuccherati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>caffè</li> </ul>
ALCOLICI		<ul style="list-style-type: none"> <li>vino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>birra</li> </ul>

I suggerimenti nutrizionali qui riportati sono stati elaborati in base alla costituzione genetica rilevata dal test. Dal momento che la sua situazione clinica e fisiologica (es. presenza di eventuali patologie o disturbi) può modulare l'idoneità degli alimenti, i suggerimenti nutrizionali qui riportati vanno valutati dal medico o dal nutrizionista che conoscono la sua storia clinica e sono in grado di utilizzare le informazioni per formulare un piano alimentare personalizzato.

## REFERTO DETTAGLIATO

### METABOLISMO DEI LIPIDI

Il metabolismo dei grassi è uno dei determinanti più importanti del nostro stato di salute. Per una corretta azione preventiva è importante valutare sia l'aspetto ematochimico (colesterolo, trigliceridi, LDL, HDL ecc) sia quello riguardante la variabilità genetica individuale che può predisporre, in relazione ad una alimentazione e ad uno stile di vita scorretto, ad un incremento del rischio di sviluppare patologie quali diabete di tipo 2, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e obesità.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
APOA1	rs670	AA		Il genotipo CC non è correlato con alterazioni del profili lipidico.
APOA5	rs662799	GG		Il genotipo GG è correlato con un aumento del rischio di ipertrigliceridemia..
APOC3	rs5128	CC		Normale attività del gene APOC3.
APOE	rs429358	CC		La presenza dell'isoforma APOE E2 è associata con una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL.
	rs7412	TT		
CETP	rs708272	CT		Il genotipo CT è associato con una modesta riduzione dell'attività di CETP, che può elevare la concentrazione plasmatica di HDL (colesterolo buono).
LDLR	rs6511720	GG		Il genotipo GG è associato con livelli plasmatici di LDL (colesterolo cattivo) più elevati.
LPL	rs320	AA		Il genotipo AA è associato con livelli plasmatici di HDL (colesterolo buono) più bassi.

### COSA PUÒ FARE LEI?

- Limitare l'apporto di calorie derivanti dai grassi saturi, che si trovano principalmente nei latticini (in particolar modo nel latte intero, nel burro e nei formaggi), nella carne (in particolare nel grasso visibile), nei grassi animali (lardo, strutto ecc.), ma anche in alcuni vegetali, come l'olio di cocco e l'olio di palma.
- L'attività sportiva ha un effetto migliorativo sui livelli di trigliceridi plasmatici.

## METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

I carboidrati rappresentano la principale fonte energetica per il nostro organismo. Negli ultimi decenni c'è stato un incremento delle patologie dismetaboliche a causa dell'alimentazione eccessiva e scorretta, in particolare dovuta all'aumento della presenza di carboidrati raffinati nella dieta. Questi nutrienti vengono assorbiti velocemente nel circolo sanguigno, provocando dei picchi glicemici che alla lunga possono indurre resistenza all'insulina e diabete di tipo 2. La sensibilità individuale ai carboidrati è determinata geneticamente, è quindi importante valutare questo aspetto in modo da poter effettuare interventi nutrizionali opportuni a minimizzare il rischio di sviluppare queste patologie.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
KCNJ11	rs5219	CC		Normale attività del gene KCNJ11
PPARG	rs1801282	CC		Il genotipo CC è associato ad una alterazione dei livelli di insulina che, in associazione ad un regime alimentare scorretto, può favorire l'insorgenza del diabete di tipo II.
TCF7L2	rs7903146	CC		Il genotipo rilevato è associato con un corretto funzionamento del gene TCF7L2.
TCF7L2	rs12255372	GT		Il genotipo GT è associato con una modesta alterazione del metabolismo glucidico e della sensibilità all'insulina.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- Limitare l'utilizzo di carboidrati raffinati, in quanto vengono assorbiti molto velocemente dall'organismo provocando un aumento rapido della glicemia (livello di zucchero nel sangue) e di sostituirli quando possibile con quelli a basso indice e carico glicemico (alimenti integrali, frutta e verdura).
- Aumentare il consumo di alimenti contenenti acidi grassi Omega 3 (pesce azzurro, salmone ecc.).

## DETOSSIFICAZIONE E STRESS OSSIDATIVO

Il processo di detossificazione ha lo scopo di eliminare dall'organismo sostanze tossiche o potenzialmente tali, che vengono introdotte dall'esterno o che si formano come prodotti intermedi o finali nei processi metabolici. Il processo di detossificazione è strettamente legato al fenomeno dello stress ossidativo, la condizione in cui si ha una eccessiva quantità di radicali liberi o ROS (Reactive Oxygen Species), metaboliti molto reattivi e interagiscono con tutte le altre molecole che incontrano (es. membrane lipidiche cellulari, DNA, collagene) danneggiandole. Questi processi sono regolati da enzimi il cui malfunzionamento può determinare la predisposizione allo sviluppo di numerose patologie. L'attività di questi enzimi può variare per la presenza di varianti a livello dei geni da cui sono codificati. La conoscenza della costituzione genetica individuale può quindi fornire la base su cui modulare il proprio regime alimentare e limitare l'azione dannosa di questi composti.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
CAT	rs1001179	CC		Il genotipo CC è correlato con una normale attività della Catalasi.
GPX1	rs1050450	TT		Il genotipo TT determina una riduzione dell'attività enzimatica con conseguente aumento del rischio di danno ossidativo.
SOD2	rs4880	TT		Il genotipo TT è correlato con una normale attività enzimatica.
RAGE	rs1800624	AT		Il genotipo AT non conferisce nessun effetto protettivo nei confronti del processo di stress ossidativo.
CYP1A1	rs1048943	AG		La presenza dell'allele G altera modestamente l'attività enzimatica di CYP1A1.
PON1	rs662	GG		Il genotipo GG è correlato con una normale attività di PON1.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- Mantenga un'alimentazione ricca di cibi antiossidanti (frutta e verdura).
- Se pratica attività sportiva a livello agonistico valuti con il suo medico l'opportunità di assumere un supporto integrativo.
- Riduca l'esposizione al sole, e nel caso si protegga con un'adeguata protezione, in quanto forte generatore di radicali liberi.

## INFIAMMAZIONE

L'infiammazione è uno dei principali meccanismi di difesa dell'organismo in grado di proteggere da una serie di eventi che possono minacciare la salute (agenti fisici, chimici e biologici). Per fare questo vengono attivate delle cellule specifiche del sistema immunitario (es. leucociti, macrofagi, plasmacellule) che producono sostanze (principalmente citochine) che regolano, attivando o reprimendo, il processo infiammatorio. La presenza di varianti genetiche che modificano l'attività delle citochine può determinare una diversa risposta allo stimolo infiammatorio che aumenta il rischio di sviluppare malattie cronico degenerative.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
IL-10	rs1800896	GG		Il genotipo GG è correlato con una normale attività di IL-10.
IL-1B	rs1143634	TT		Il genotipo TT è correlato ad una concentrazione di proteina significativamente più alta nel plasma, che comporta una risposta immunitaria più intensa.
IL-6	rs1800795	CC		Il genotipo CC è correlato con una normale attività di IL-6.
TNF-A	rs1800629	AT		La presenza dell'allele A aumenta l'attività del gene e induce una risposta infiammatoria più intensa nei soggetti portatori.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- L'eccesso di tessuto adiposo, in particolare quello viscerale, favorisce il processo infiammatorio cronico, quindi particolare attenzione al controllo del peso corporeo.
- Valuti con il suo medico la possibilità di integrare la sua dieta con Acidi Grassi Omega3 che svolgono un'azione anti-infiammatoria.

## METILAZIONE

La metilazione è una reazione biochimica nella quale si ha il trasferimento di un gruppo metile da una molecola ad un'altra. Questo processo è molto importante per la salute in quanto regola l'attività di molti enzimi (es. enzimi disintossicanti del fegato), alcuni neurotrasmettitori (es. serotonina) oppure alcune aree del DNA garantendo la corretta regolazione dell'espressione genica. Il ciclo di metilazione può essere rallentato o per cause genetiche oppure per la carenza nutrizionale di alcuni cofattori enzimatici (acido folico e vitamina B12) indispensabili per questo processo biochimico. Se la metilazione risulta rallentata a livello ematico si forma un metabolita che può essere tossico, l'omocisteina, il cui incremento è correlato a numerose patologie di tipo cardiovascolare, neurodegenerativo, psicologico, oncologico ecc.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
MTHFR	rs1801133	CC		Il genotipo CC è correlato con un normale metabolismo dell'acido folico e livelli plasmatici di omocisteina.
MTHFR	rs1801131	CC		Il genotipo CC è correlato con una riduzione dell'attività di MTHFR e del metabolismo dell'acido folico.
MTR	rs1805087	GG		Il genotipo GG è correlato con una normale attività di MTR.
FUT2	rs602662	AG		Il genotipo AG è correlato con una normale attività di FUT2.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- Riduca il consumo di alcool ed eviti il fumo in quanto questi comportamenti riducono ulteriormente la biodisponibilità di folati.
- Valuti con il suo medico l'opportunità di controllare i livelli plasmatici di omocisteina e vitamina B12.

## METABOLISMO DELLA VITAMINA D

La vitamina D promuove l'assorbimento intestinale e renale del calcio ed è indispensabile per il metabolismo osseo. E' inoltre coinvolta nella modulazione della risposta immunitaria e nei processi antiproliferativi. La capacità individuale di assimilare ed utilizzare la vitamina D contenuta negli alimenti può essere alterata dalla presenza di polimorfismi che influenzano i geni coinvolti nei processi biologici da essa controllati. Numerosi studi hanno dimostrato che la suscettibilità a sviluppare patologie correlate con una alterazione del metabolismo della vitamina D è fortemente legata alla interazione fra genotipo individuale e stile di vita.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
VDR	rs1544410	CC		Il genotipo CC è correlato con una normale attività del gene VDR e metabolismo osseo.
VDR	rs2228570	CT		La presenza dell'allele T è correlata con una modesta riduzione dell'attività di VDR e del metabolismo osseo.
VDR	rs731236	TT		Il genotipo TT è correlato con una normale attività del gene VDR e concentrazioni plasmatiche più alte di vitamina D.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- Il test non ha rilevato particolari compromissioni nei geni analizzati correlati con un'alterazione del metabolismo della vitamina D.

## CONTROLLO DEL PESO

Le persone non reagiscono nello stesso modo al cibo che assimilano, con alcune persone che aumentano di peso più facilmente di altre, anche se mangiano le stesse cose. La risposta individuale agli alimenti è influenzata da caratteristiche genetiche ampiamente studiate che modificano il nostro metabolismo e possono determinare una diversa sensibilità ai grassi o ai carboidrati. Conoscere queste caratteristiche consente di personalizzare il piano alimentare tenendo conto di quelle caratteristiche genetiche della persona che ne influenzano l'accumulo di peso. Avere maggior consapevolezza del proprio corpo e di come esso reagisce all'alimentazione è il primo passo per mantenere il controllo del peso.

GENE	SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
APOA2	rs5082	AA		Non sono state rilevate alterazioni correlate con un aumento del rischio di accumulo di grasso corporeo, nell'ambito di un regime alimentare adeguato.
APOA5	rs662799	AA		Il genotipo AA è correlato con un aumento del rischio di aumento del BMI in relazione all'assunzione di grassi nella dieta.
FTO	rs9939609	AA		Il genotipo AA comporta un aumento del rischio di aumento del BMI, ma una più rapida perdita di peso in risposta all'attività fisica.
MC4R	rs17782313	TT		Non sono state rilevate alterazioni correlate con un aumento del rischio di accumulo di grasso corporeo, nell'ambito di un regime alimentare adeguato.
MC4R	rs2229616	AA		Nell'ambito di un regime alimentare adeguato, il genotipo AA non è correlato con un aumento del rischio di accumulo di grasso corporeo.
PPARG	rs1801282	CG		La presenza della variante G, nell'ambito di una dieta ricca di carboidrati, predispone ad un aumento del rischio di accumulo di grasso corporeo.

## COSA PUÒ FARE LEI?

- Il test non ha rilevato particolari compromissioni nei geni analizzati correlati con un'alterazione dei meccanismi di regolazione del peso corporeo in relazione alla variazione della composizione in macronutrienti.
- Le ricordiamo tuttavia una dieta che fornisca un corretto apporto qualitativo e quantitativo di tutti i macronutrienti è essenziale per mantenere il corretto peso corporeo e il suo mantenimento nel tempo.

**TABELLA DEI RISULTATI**

APOA1	rs670	AA	LPL	rs320	GG
APOA2	rs5082	AA	MC4R	rs17782313	TT
APOA5	rs662799	AA	MC4R	rs2229616	AA
APOC3	rs5128	CC	MTHFR	rs1801133	CC
APOE	rs429358	CC	MTHFR	rs1801131	AA
APOE	rs7412	TT	MTR	rs1805087	GG
CAT	rs1001179	CC	PON1	rs662	CC
CETP	rs708272	TT	PPARG	rs1801282	GG
CYP1A1	rs1048943	AA	RAGE	rs1800624	AA
FTO	rs9939609	TT	SOD2	rs4880	TT
GPX1	rs1050450	CC	TCF7L2	rs7903146	CC
IL-10	rs1800896	GG	TCF7L2	rs12255372	GG
IL-1B	rs1143634	CC	TNF-A	rs1800629	GG
IL-6	rs1800795	CC	VDR	rs1544410	CC
KCNJ11	rs5219	CC	VDR	rs2228570	CC
LDLR	rs6511720	TT	VDR	rs731236	TT

**RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO**

Laboratorio Analisi

**SPIRE**

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscr. Albo n. AA 071650

## DESCRIZIONE SCIENTIFICA DEI GENI ANALIZZATI

L'apolipoproteina A1 (APOA1) costituisce il componente proteico principale della lipoproteina ad alta densità o HDL, il cosiddetto colesterolo "buono". APOA1 svolge un ruolo importante nel trasporto inverso del colesterolo, contribuendo ad abbassare i livelli plasmatici di LDL, o colesterolo "cattivo", che costituiscono un ben noto fattore di rischio per le patologie cardiovascolari.

Il gene APOA2 codifica per l'apolipoproteina A-II, che è la seconda proteina più abbondante delle lipoproteine ad alta densità (HDL), e la sua attività è correlata con la risposta individuale alla dieta. La apolipoproteina A-2 fa parte delle lipoproteine che rimuovono dalle arterie il colesterolo in eccesso, trasportandolo al fegato. Per questa ragione, il colesterolo HDL è anche detto "colesterolo buono".

Il gene APOA5 codifica per l'apolipoproteina A5, proteina componente di diverse lipoproteine VLDL, HDL, chilomicroni. APOA5 svolge un ruolo importante nella regolazione dei livelli plasmatici dei trigliceridi, un importante fattore di rischio per la malattia coronarica. Gli studi disponibili mostrano che APOA5 modula il rischio di obesità e di sviluppo di sindrome metabolica.

L'apolipoproteina C3 (APOC3) è la frazione proteica associata alle LDL plasmatiche. APOC3 esercita un ruolo importante nel metabolismo dei lipidi, inibendo il metabolismo del triacil-glicerolo ad opera dell'enzima lipoproteina-lipasi, con conseguente modulazione del livello dei trigliceridi plasmatici.

Il gene APOE codifica per l'Apolipoproteina E, una proteina di trasporto che svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico, intervenendo nel processo di assunzione dalla circolazione delle proteine ricche in triacilgliceroli e prendendo parte al trasporto diretto ed inverso del colesterolo dalle cellule. La combinazione dei polimorfismi rs429358 e rs7412 determina la formazione di proteine diverse dal punto di vista conformazionale E2, E3 ed E4, che influenzano il metabolismo lipidico.

La Catalasi (CAT) è un enzima antiossidante localizzato principalmente in organuli cellulari chiamati perossisomi, che catalizza la conversione del perossido d'idrogeno in acqua e ossigeno. Questo enzima svolge quindi il passaggio finale nella inattivazione dei radicali liberi prodotti dal metabolismo cellulare consentendo al nostro organismo di espellere i prodotti finali attraverso le urine, il sudore e la respirazione.

La proteina codificata dal gene CETP è coinvolta nel metabolismo delle HDL. La sua funzione è quella di trasferire gli esteri del colesterolo dalle HDL ad altre lipoproteine (VLDL e LDL) determinandone la riduzione dei livelli plasmatici.

Gli enzimi che appartengono alla famiglia dei citocromi P450 (CYP) convertono composti dannosi come le amine eterocicliche e le aflatoxine, molecole in grado di reagire con il DNA, esercitando quindi un effetto mutageno.

Il citocromo P450 1A1 (CYP1A1) è un enzima presente soprattutto nei tessuti extra-epatici.

Il gene FTO (fat mass and obesity associated), svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo lipidico e della lipolisi, cioè la capacità individuale di mobilitare il grasso corporeo.

Il gene FUT2 codifica per l'enzima Fucosiltransferasi-2 ed è localizzato sul cromosoma 19. L'attività di questo enzima conferisce la capacità di secernere l'antigene del gruppo sanguigno ABO ed è in grado di catalizzare il legame fra monomeri di fucosio o acido sialico su residui di lattosio (fucosilazione) per formare gli oligosaccaridi del latte materno (HMO). La fucosilazione è importante per la regolazione dell'adesione di leucociti, patogeni e tossine sugli enterociti della mucosa intestinale, preliminarmente all'invasione dei patogeni e alla loro diffusione sistemica.

I polimorfismi del gene FUT2 influiscono sulla formazione della flora batterica intestinale (microbiota) e regolano l'assorbimento di molti nutrienti modulando il benessere intestinale.

L'enzima codificato dal gene GPX1, la Glutazione Perossidasi 1, detossifica i perossidi di idrogeno in combinazione con il Glutazione, proteggendo le cellule dai danni dell'ossidazione svolgendo un ruolo fondamentale nella inattivazione del perossido d'idrogeno, prodotto dall'attività di SOD2 e dannoso per le strutture cellulari.

L'interleuchina 10 (IL-10) è una citochina anti-infiammatoria secreta da alcune cellule immunitarie per modulare l'infiammazione.

La citochina pro-infiammatoria Interleuchina-1 (IL-1) è considerata uno dei principali mediatori coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche.

L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria sia acuta che cronica e nella modulazione delle risposte immunitarie specifiche.

La proteina codificata dal gene KCNJ11 fa parte di un complesso di proteine che costituiscono un canale che controlla la diffusione del potassio attraverso la membrana cellulare in maniera ATP dipendente. I canali del potassio sono presenti nella maggioranza delle cellule dove partecipano a una grande varietà di risposte fisiologiche, tra cui il rilascio glucosio-dipendente dell'insulina nelle cellule beta pancreatiche.

Il gene LDLR codifica per il recettore della superficie cellulare che permette alle molecole di LDL di essere assorbite all'interno delle cellule. Questo recettore è fondamentale nella regolazione dell'omeostasi plasmatica delle LDL e rappresenta il principale meccanismo di regolazione della quantità di colesterolo negli epatociti.

La lipoprotein lipasi (LPL) è un enzima coinvolto nella captazione e nel trasporto degli acidi grassi e delle lipoproteine del colesterolo. È un enzima idrosolubile che idrolizza i trigliceridi nelle lipoproteine, come quelli presenti nei chilomicroni e nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), in acidi grassi liberi e una molecola di monoacilglicerolo. È anche coinvolta nell'assorbimento cellulare delle lipoproteine ricche di colesterolo e degli acidi grassi liberi.

Il recettore della melanocortina 4 è una proteina codificata dal gene MC4R. Questo gene codifica la proteina MC4, un recettore accoppiato alla proteina G che lega l'ormone stimolante gli  $\alpha$ -melanociti ( $\alpha$ -MSH). I recettori MC4 sono coinvolti nello stimolo dell'appetito e nella regolazione del metabolismo.

La metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) è un enzima coinvolto nel processo di metilazione, in particolare nella regolazione dei livelli plasmatici di acido folico (Vitamina B9). La vitamina B9 è fondamentale nella prevenzione di alcune malformazioni neonatali a carico del sistema nervoso (spina bifida). Una corretta introduzione dietetica di acido folico contribuisce anche a prevenire altre situazioni di rischio per la salute, ad esempio regolando i livelli ematici dell'aminoacido omocisteina, la cui elevazione risulta associata al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Inoltre il coinvolgimento dei folati nei processi proliferativi ne determina un ruolo importante nella prevenzione delle patologie tumorali.

MTR codifica per l'enzima metionina sintetasi che è coinvolto nella conversione dell'omocisteina in metionina. Polimorfismi genetici comuni possono alterare la funzionalità dell'enzima, situazione che può determinare una compromissione del metabolismo della metilazione con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di Omocisteina, un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari.

La Paraossonasi-1 (PON1) è un enzima antiossidante che controlla il livello di ossidazione delle lipoproteine plasmatiche e svolge un ruolo fondamentale nel processo di detossificazione degli organofosfati, composti tossici comunemente presenti nei pesticidi utilizzati in agricoltura. Il polimorfismo rs662 è correlato con una variazione attività enzimatica che può comportare un accumulo di metaboliti tossici nell'organismo.

Il gene PPAR $\gamma$  svolge una funzione di regolazione nei confronti di diversi geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e del glucosio. In particolare regola l'accumulo degli acidi grassi, la adipogenesi e il metabolismo del glucosio modulando la sensibilità all'insulina. Di questo gene sono stati identificate tre forme di cui una, indicata come PPAR $\gamma$ 2, è espressa prevalentemente nel tessuto adiposo.

Sono presenti nel gene varianti che modulano l'attività dell'enzima nei diversi processi metabolici.

Il recettore per prodotti finali della glicazione avanzata (RAGE) è una molecola di superficie cellulare, membro della superfamiglia delle immunoglobuline, che interagisce con differenti ligandi tra cui i prodotti finali della glicazione (AGE). L'interazione tra RAGE e AGEs si traduce in vari effetti cellulari promuovendo infiammazione, stress ossidativo e apoptosi.

Il gene SOD2 codifica per un metallo-enzima chiamato Superossido Dismutasi, localizzato nei mitocondri, in grado di convertire i radicali superossido in perossido d'idrogeno, svolgendo quindi il passaggio iniziale nella inattivazione dei radicali liberi.

Il gene TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2), codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella espressione del recettore per glucagone e insulina nelle cellule beta del pancreas, regolando i livelli plasmatici di glucosio.

Il fattore tumorale di necrosi alfa (TNF-A) è una citochina pro-infiammatoria prodotta principalmente dai macrofagi e coinvolta nell'infiammazione sistemica, E' membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione infiammatoria nella fase acuta.

Il gene VDR codifica per il recettore della Vitamina D, responsabile dell'assorbimento di questa vitamina a livello intestinale.

Sono presenti nel gene VDR alcuni polimorfismi che ne alterano la funzionalità e modulano la capacità individuale di assimilare ed utilizzare la vitamina D contenuta negli alimenti, influenzando i processi biologici da essa controllati, come il metabolismo del calcio e la risposta immunitaria.

## GLOSSARIO

**BASI AZOTATE:** sono gli elementi base del DNA, le “lettere” che ne compongono la catena: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Timina (T).

**DNA** (acido deossiribonucleico): è la molecola presente nel nucleo della cellula che costituisce il patrimonio genetico, formata dalla successione delle 4 basi nucleotidiche. Nel DNA sono contenute le informazioni che consentono alle cellule di svolgere le funzioni vitali.

**ENZIMA:** proteina capace di catalizzare lo svolgimento di una reazione biochimica.

**GENE:** unità funzionale del DNA che codifica per una proteina.

**GENOMA:** totalità del materiale genetico di un organismo.

**GENOTIPO:** corredo genetico di un individuo, cioè l'insieme dei geni (unità funzionali) contenuti nel DNA.

**POLIMORFISMO:** variante del DNA che consiste nella sostituzione di una o più basi azotate con basi differenti. Per esempio, la sostituzione di Adenina (A) con Citosina (C).

**PROTEINA:** composto organico, costituito d'assemblaggio di unità funzionali chiamate aminoacidi. Le proteine costituiscono le basi del materiale di costruzione delle cellule e vengono sintetizzate per mezzo delle informazioni contenute nei geni. Possiedono inoltre la funzione di regolare o favorire le reazioni biochimiche nelle cellule: queste proteine vengono chiamate enzimi.

**SNP:** polimorfismo a singolo nucleotide, che comporta perciò la sostituzione di una sola base azotata.

**VARIANTE:** sinonimo di polimorfismo.

## BIBLIOGRAFIA

### APOA1

# van de Woestijne et al. (2014) PLoS ONE 9(6): e101082. doi:10.1371/journal.pone.0101082  
# Parra et al. PLoS ONE 12 (2017); e0172880. doi:10.1371/journal.pone.0172880

### APOA2

# Corella et al. Arch Intern Med. 2009 November 9; 169(20): 1897-1906.  
# Smith et al. J Nutr. 2013 Dec;143(12):1865-71  
# Takada et al. Journal of Human Genetics volume 47, pages 656-664 (2002)

### APOA5

# Jasim et al. Front Genet. 2018; 9: 112.  
# Corella et al. J Mol Med 2007 Feb;85(2):119-28.  
# De Caterina et al. Atherosclerosis. 2011 Feb;214(2):397-403.  
# Wang et al. Hum Mol Genet. 2008 17(18):2894-2899.

### APOC3

# Song et al. Lipids in Health and Disease 2015 14:32  
# Smith et al. PLoS One. 2009;4(5):e5465.

### APOE

# Utterman et al. Am J Hum Genet. 1980 May;32(3):339-47.  
# Bennet et al. JAMA. 2007;298(11):1300-1311

### CAT

# Bastaki et al. Pharmacogenet Genomics 2006; 16(4):279-86.  
# Forsberg et al. Radic Biol Med 2001; 30: 500-505.

### CETP

# Thompson et al. JAMA. 2008 Jun 18;299(23):2777-88. doi: 10.1001/jama.299.23.2777.  
# van Acker et al. Atherosclerosis. 2008 Sep;200(1):161-7.

### CYP1A1

# Zhu et al. Oncotarget. 2016 Aug 9;7(32):51365-51374. doi: 10.18632/oncotarget.10331.  
# Kisselev et al. Cancer Res 2005; 65: (7). April 1, 2005.

### FTO

# Frayling et al. Science. 2007 May 11;316(5826):889-94.  
# Sonestedt et al. Am J Clin Nutr. 2009 Nov; 90(5): 1418-25.

### FUT2

# Thorven et al. J Virol. 2005;79(24):15351-15355.  
# Wacklin et al. PLoS One. 2011;6(5):e20113.  
# Wacklin et al. PLoS One. 2014;9(4):e94863.  
# Kumar et al PLoS One. 2015;10(7):e0134623.

### GPX1

# Hazra et al. Nat Genet. 2008 October ; 40(10): 1160-1162.  
# Bastaki et al. Pharmacogenet Genomics 2006; 16(4):279-86.  
# Chen et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Oct;137(10):1553-61.

### IL-10

# Turner et al. Eur J Immunogenet. 1997;24:1-8.  
# Wang et al. Prostate. 2009 Jun 1;69(8):874-85.

### IL-1B

# Pociot et al. Eur J Clin Invest. 1992 Jun;22(6):396-402.  
# Tsimikas et al. JACC Vol. 63, No. 17, 2014 May 6, 1724-34

### IL-6

# Sawczenko et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Sep 13;102(37):13260-5.  
# Fishman et al. J Clin Invest. 1998 Oct 1;102(7):1369-76.

### KCNJ11

# Thorsby et al. Scand J Clin Lab Invest. 2009;69(2):282-287.  
# Laukkonen et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec; 89(12):6286-90.  
# Schwanstecher et al. Diabetes. 2002 Mar;51 (3): 875-9.

### LDLR

# Fairwozy et al. PLoS One. 2016;11(12):e0167676.  
# Kothireson et al. Nat Genet. 2009 January ; 41(1): 56-65.  
# Willer et al. Nat Genet . 2008 February ; 40(2): 161-169.

### LPL

# Willer et al. Nat Genet. 2008 Feb;40(2):161-9.  
# Teslovich et al. Nature. 2010 Aug 5;466(7307):707-13.

### MC4R

# Loos et al. Nat Genet. 2008 Jun;40(6):768-75.  
# Qi et al. Hum Mol Genet. 2008 Nov 15;17(22):3502-8.

# Heid et al. Obesity (Silver Spring). 2008 Feb;16(2):369-76

### MTHFR

# De Bree et al. Am J Clin Nutr 2003; 77:687-93.  
# Frosst et al. Nat Genet 1995; 10(1):111-3.  
# Bethke et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 May;17(5):1195-202.

### MTR

# Barbosa et al. Eur J Clin Nutr. 2008 Aug;62(8):1010-21.  
# Weiner et al. Gene. 2014 Jan 1;533(1):168-72. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.098

### PONI

# Costa et al. Toxicology. 2013 May 10; 307: 115-122.  
# You et al. DNA Cell Biol. 2013 May;32(5):252-9. doi: 10.1089/dna.2012.1961.

### PPARG

# Altshuler et al. Nat Genet. 2000 Sep;26(1):76-80.  
# Marti et al. (2002) . J.Physiol. Biochem. 58 (4) 219-220.  
# Memisoglu et al. (2003) H. Mol. Gen. Vol. 12, No. 22 2923-2929

### RAGE

# Hudson et al. Diabetes. 2001 Jun;50(6):1505-11.  
# Dabritz Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011 May;300(5):G823-32.

### SOD2

# Bastaki et al. Pharmacogenet Genomics 2006; 16(4):279-86.  
# Minlikeeva et al. PLoS One. 2016, 11(6): e0156450.

### TCF7L2

# Lyssenko et al. J. Clin. Invest. 117 :2155-2163 (2007)  
# Florez et al. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):241-50.  
# Scott et al. Diabetes. 2006 Sep;55(9):2649-53.  
# Tabara et al. Diabetes. 2009 Feb;58(2):493-8.

### TNF-A

# Wilson et al. Immunol 94 (1997), pp. 3195-3199.  
# Antonicelli et al. Coron Artery Dis. 2005 Dec;16(8):489-93.

### VDR

# Jakubowska-Pietkiewicz et al. Mol Biol Rep. 2012 May;39(5):6243-50.  
# Uitterlinden et al. Gene 338 (2004) 143-156