

DNA N i C H E L EXPLORER

ANALISI GENETICA PER LA PREDISPOSIZIONE
ALL'ALLERGIA AL NICHEL

NOME

CENTRO AUTORIZZATO



Diagnostica Spire s.r.l.

Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia

tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377

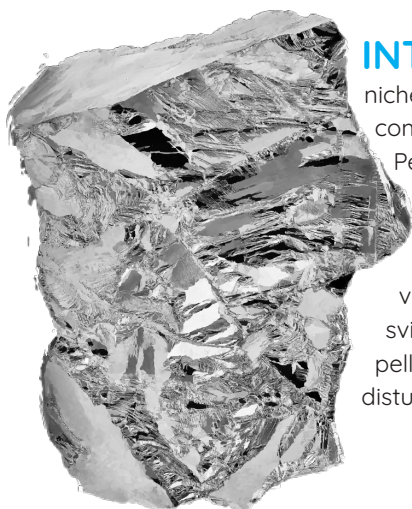
www.diagnosticaspire.it - info@diagnosticaspire.it

LABORATORIO CERTIFICATO IN QUALITÀ ISO 9001:2015



I N D I C E

Introduzione	
Come si legge il referto	pag. 3
Simboli utilizzati	
Indice di rischio	pag. 4
Referto dettagliato	pag. 5
Tabella dei risultati	pag. 6
Approfondimenti	pagg. 7 - 9
Dove si trova il nichel	pag. 7
Reazioni al nichel	pag. 8
Alimentazione	pag. 9
Glossario	
Bibliografia	pag. 10



INTRODUZIONE

nickel è un metallo che può indurre reazioni allergiche sia da contatto che sistemiche e comporta la comparsa di disturbi gastrointestinali, orticaria ed eczemi.

Per scatenare la reazione, il nickel deve prima penetrare lo strato corneo della pelle e scatenare la risposta allergica cellulo-mediata. I soggetti che presentano sensibilità da contatto sono anche maggiormente predisposti a sviluppare l'allergia sistemica che implicazioni di tipo nutrizionale.

La variabilità genetica individuale svolge un ruolo importante nel modulare il rischio di sviluppare l'allergia: sono stati infatti individuati alcuni geni coinvolti nella struttura della pelle e nella risposta infiammatoria associati a maggior probabilità di sviluppare questo disturbo.

COME SI LEGGE IL REFERTO

- Sulla base dei geni analizzati viene riportato il suo **INDICE DI RISCHIO GENETICAMENTE DETERMINATO** di essere predisposto a sviluppare allergia al nickel.
- 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 sulla tematica analizzata.
- 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.

INDICE DI RISCHIO

**IL SUO RISCHIO GENETICAMENTE DETERMINATO DI ESSERE
PREDISPOSTO ALL'ALLERGIA AL NICHIEL È RISULTATO:**



RISCHIO BASSO

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscr. Albo n. AA 074650

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Dr. Flavio Garoia - PhD Genetics Sciences

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.*

MEDIA DELLA POPOLAZIONE




RISCHIO INFERIORE ALLA MEDIA


RISCHIO SUPERIORE ALLA MEDIA

REFERTO DETTAGLIATO


La claudina-1 (**CLDN1**) è una proteina transmembrana costituente dei complessi di giunzione stretta che regolano la permeabilità tra le cellule dei tessuti, creando una barriera dinamica che regola gli scambi molecolari.

GENE SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
CLDN1 rs9290927	AA		Il genotipo AA è associato con una corretta attività del gene e non aumenta il rischio di sviluppare la sensibilità al nichel.


Il tumor necrosis factor alfa (**TNF-A**) codifica per una potente citochina pro-infiammatoria che svolge un ruolo essenziale nella difesa dell'organismo dalle infezioni e nella risposta infiammatoria.

GENE SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
TNF-A rs1800629	AG		La presenza dell'allele A comporta un aumento dell'attività genica con conseguente ipersensibilità all'infiammazione e rischio di sviluppare la sensibilità al nichel.

Il gene **FLG** codifica per la filaggrina, una proteina a filamento, importante per mantenere la corretta struttura delle cellule dell'epidermide e regolare la permeabilità cutanea.

GENE SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
FLG rs558269137	DD		La presenza delle varianti D (delezione) è correlata con un'alterazione della funzione di barriera cutanea che è associata con un aumento il rischio di sviluppare sensibilità al nichel.

Il gene **NTN4 (Netrina 4)** codifica per un membro della famiglia delle netrine, recettori di membrana coinvolti in vari processi biologici tra cui lo sviluppo neuronale, la tumorigenesi e l'angiogenesi.

GENE SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
NTN4 rs2367563	TC		La presenza dell'allele T comporta un'alterazione dell'attività del gene con aumento del rischio di sviluppare la sensibilità al nichel.

Le proteine Pellino, come **PELI1**, sono componenti intermedie nelle cascate di segnalazione della risposta immunitaria innata.


GENE SNP	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
PELI1 rs6733160	TT		Il genotipo TT non è associato con un aumento della risposta infiammatoria e sensibilità al nichel.

TABELLA DEI RISULTATI

CLDN1	rs9290927	AA
TNF-A	rs1800629	AG
FLG	rs558269137	DD
NTN4	rs2367563	TC
PELI1	rs6733160	TT

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscr. Albo n. AA 074650

APPROFONDIMENTI

DOVE SI TROVA IL NICHEL

Il nichel è ampiamente diffuso in natura nel suolo, nell'aria e nell'acqua.

Le sue caratteristiche lo rendono adatto ad essere impiegato nella produzione di leghe, in particolar modo nella produzione **dell'acciaio inossidabile**: per questo motivo il nichel può essere ritrovato in molti oggetti di uso comune.

Può essere contenuto anche **in molti oggetti cromati, nei coloranti impiegati per vetro, stoviglie di terracotta e porcellana.**

Può essere presente anche **in detersivi o prodotti ad uso personale** come saponi e cosmetici.



Qualche esempio...

- Utensili da cucina
- Forbici
- Martelli
- Cacciaviti
- Gioielli e bigiotteria
- Orecchini
- Piercing
- Orologi
- Cerniere
- Fibbie delle cinture
- Fermagli
- Bottoni metallici
- Montature per occhiali
- Monete
- Chiavi
- Rasoi
- Maniglie

NICHEL TESTED

Vista la sua diffusione e considerando i problemi che può causare, molti cosmetici, gioielli e utensili vengono oggi prodotti nella versione **“nichel free”** o **“nichel tested”**: si tratta di prodotti il cui contenuto di nichel è sufficientemente basso da non scatenare reazioni in persone sensibilizzate.

Animali e vegetali assumono nichel dal suolo e dall'acqua e di conseguenza, attraverso l'alimentazione, costituiscono un'altra fonte di questo metallo per l'uomo.

La maggior parte del nichel assunto con gli alimenti non viene assorbita ma resta nel tratto gastrointestinale per poi essere eliminata con le feci. **Si stima che solo una quota compresa fra l'1 e il 10% venga effettivamente assorbita.** Anche l'assorbimento, dunque, è variabile e **può essere ulteriormente influenzato da altri fattori: può essere, ad esempio, facilitato dopo un periodo di digiuno o ridotto dalla contemporanea assunzione di vitamina C e ferro.**

Il nichel assorbito è trasportato nel sangue legato all'albumina sierica e non si accumula significativamente in nessun organo o tessuto. La maggior parte del nichel assorbito viene escreta dai reni o attraverso la sudorazione.

REAZIONI AL NICHEL

L'allergia al nichel si può presentare a qualsiasi età e sono state individuate varie forme di espressione.

La dermatite allergica da contatto (DAC)

Di solito è facilmente riconoscibile: si manifesta come un eczema (**eruzione primaria**) limitato alle zone cutanee in stretto contatto con gli oggetti contenenti il metallo (lobi degli orecchini, collo-collane, polso-orologio, dita-anelli, area sotto ombelicale-fibbia della cintura o bottoni dei pantaloni).

Il volto e il cuoio capelluto possono essere interessati se avviene il contatto con cellulari, occhiali in metallo, piercing o fermagli per capelli metallici.

L'allergia al nichel è una forma di ipersensibilità di tipo ritardato, una reazione allergica mediata dai linfociti T. Alcuni soggetti sviluppano la reazione dopo un primo contatto con oggetti contenenti nichel, per altri, invece, sono necessari più episodi di contatto per sviluppare una forma di sensibilizzazione e allergia.

Le cellule del sistema immunitario sono dislocate anche nella cute e nelle mucose e quando si attiva la risposta allergica, ulteriori cellule vengono richiamate in quel sito corporeo e si avvia il processo infiammatorio.



La conferma si può avere col **patch test**: l'utilizzo di particolari cerotti contenenti l'antigene e il contatto prolungato di questi con la cute del paziente (48-72 ore), permette di confermare l'eventuale positività della reazione.

La sindrome sistemica allergica al nichel (SNAS)

Si caratterizza per la presenza di manifestazioni cutanee (dermatite da contatto sistemica) in zone differenti da quelle esposte al contatto col nichel e per questo chiamate **eruzioni secondarie**. Le aree più frequentemente interessate sono le mani, le pieghe dei gomiti, il collo, l'interno delle cosce e i piedi.

Alla SNAS si possono ricondurre anche manifestazioni extra-cutanee, principalmente **gastrointestinali** (come gonfiore addominale, bruciore di stomaco, coliche, nausea, diarrea o stipsi), ma anche **respiratorie, neurologiche** (come cefalea) o **generali** (come astenia).

L'ipotesi più accreditata è che, in una parte di soggetti con sensibilizzazione al nichel, si abbiano queste manifestazioni a causa non del contatto diretto con la cute, ma per vie differenti (es attraverso gli alimenti, per via respiratoria o transcutanea).



Purtroppo non è facile confermare una diagnosi di SNAS, qualora vi sia il sospetto. Dopo aver accertato la sensibilizzazione col **patch test** si può procedere effettuando una **dieta di esclusione e reintroduzione** per valutare l'andamento dei sintomi (tutto il protocollo sotto stretto controllo medico). La variabilità dei sintomi e del contenuto di nichel negli alimenti rendono complesso impostare il protocollo alimentare. Inoltre solo una parte dei soggetti con patch test positivo presenta le manifestazioni della SNAS.

ALIMENTAZIONE

Considerando la variabilità dei sintomi correlati e del contenuto di nichel negli alimenti, risulta difficile se non impossibile misurare l'assunzione giornaliera e definire un valore soglia massimo di assunzione.

Sono state redatte diverse tabelle sulle concentrazioni di nichel nei vari alimenti. Per chi soffre di SNAS (sindrome sistemica allergica al nichel) sono informazioni utili per poter "adattare" la propria alimentazione scegliendo cibi con un minor contenuto possibile di nichel.

Le tabelle, tuttavia, servono principalmente per avere
un'idea della concentrazione "media" di nichel in quel determinato alimento.

Frutta e verdura possono avere un contenuto di nichel superiore rispetto a carne, latte e uova, ma occorre ricordare che il contenuto di nichel nel suolo e nell'acqua è estremamente variabile:

- da luogo a luogo a seconda del tipo di terreno,
- dall'impiego di pesticidi e fertilizzanti e
- dalla possibile contaminazione con rifiuti urbani e industriali.

Persino la stagione e il clima possono influire sul contenuto in frutta e verdura che possono avere un massimo in primavera e autunno e un dimezzamento in estate.

Questo significa che il contenuto di nichel nel medesimo alimento può variare anche fino a dieci volte a seconda del luogo in cui è coltivato o della stagione.

L'assorbimento è influenzato anche da altri fattori, ad esempio è ridotto dalla contemporanea assunzione di vitamina C e ferro.

La scelta degli alimenti non è immediata, deve tenere in considerazione anche i sintomi accusati, in quanto la soglia di sensibilità può variare da persona a persona.

Lo stesso alimento può avere effetti differenti in differenti soggetti.

Occorre poi considerare l'eventuale contaminazione che gli alimenti subiscono al contatto con contenitori, stoviglie o utensili contenenti nichel.

Identificare i sintomi e definire il personale livello di sensibilità permetterà, col supporto di uno specialista, di definire l'alimentazione più corretta.

Può essere utile in quest'ottica compilare un diario alimentare.

Tendenzialmente emerge un consenso sul contenuto di nichel di alimenti quali

- » **cacao e cioccolato,**
- » **piselli,**
- » **lenticchie,**
- » **soia,**
- » **fagioli**
- » **arachidi,**
- » **crostacei,**
- » **nocciole e noci,**
- » **avena e grano integrale**
- » **alimenti in scatola.**

Birra, vino (soprattutto rosso), pesci come aringhe, sgombri e tonno, pomodori crudi, cipolle e carote, mele e agrumi sembrano potenzialmente in grado di aggravare l'eczema indipendentemente dal loro contenuto di nichel.

Alcune fonti cui si pone meno attenzione possono essere:

- l'acqua potabile, in particolare la prima acqua che esce dai rubinetti la mattina, ancora di più se calda e bevuta a stomaco vuoto,
- i cibi acidi come il pomodoro cucinati in pentole o padelle contenenti nichel o conservati in contenitori metallici,
- il fumo di sigaretta.

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

Colagiovanni A, Di Renzo L, Sarlo F, Schiavino D, De Lorenzo A. Role of TNF-alpha polymorphism in patients with nickel allergy: a marker of susceptibility to contact polysensitization. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2663-6. PMID: 27383320.

Da Mata Perez L., Tavares França A., Zimmerman J.R. (2015) “Systemic nickel allergy syndrome”. World Allergy Organization Journal, 8(Suppl 1):A89.

Kim DS, Kim DH, Lee H, Jee H, Lee Y, Chang MY, Kwak TJ, Kim CH, Shin YA, Lee JH, Yoon TJ, Lee MG. A genome-wide association study in Koreans identifies susceptibility loci for allergic nickel dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(2):184-6. doi: 10.1159/000353235. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23921680.

McIlveen WD, Negusanti JJ. Nickel in the terrestrial environment. Sci Total Environ 1994;148:109-38.

Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, Heinrich J, Behrendt H, Ring J, Wichmann E, Illig T, Weidinger S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. J Invest Dermatol. 2008 Jun;128(6):1430-5. doi: 10.1038/sj.jid.5701190. Epub 2007 Nov 29. PMID: 18049447.

Ross-Hansen K, Linneberg A, Johansen JD, Hersoug LG, Brasch-Andersen C, Menné T, Thyssen JP. The role of glutathione S-transferase and claudin-1 gene polymorphisms in contact sensitization: a cross-sectional study. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):762-70. doi: 10.1111/bjd.12126. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23136956.

Sharma A.D. (2007) “Relationship between nickel allergy and diet. Low Nickel Diet in Dermatology”. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., 73(5):307-12.