



# NUTRINEXT

NUTRIZIONE SU MISURA

Il benessere passa dalla tavola

## Test Genetico per la predisposizione alla celiachia

La celiachia è una patologia autoimmune, indotta dal sistema immunitario che reagisce contro la proteina del glutine (Gliadina), responsabile di gravi e duraturi danni alla mucosa dell'intestino tenue.

Le HLA sono glicoproteine espresse sulla superficie di quasi tutte le cellule del corpo. Il sistema immunitario utilizza le HLA per distinguere gli elementi "self" da quelli "non-self".

Queste glicoproteine vengono suddivise tradizionalmente in due classi a seconda della loro distribuzione:

- HLA di Classe I: maggiormente espresse sulla superficie dei linfociti T
- HLA di Classe II: maggiormente espresse sulla superficie linfociti B

Le glicoproteine HLA sono anche suddivise in base alla posizione del gene sul cromosoma 6 (HLA-A, -B, -C per quelle di classe I, e HLA-DR, -DQ, -DP per quelle di classe II).

DQ2 e DQ8 sono glicoproteine di classe II formate da due catene diverse, alfa e beta, e perciò dette eterodimeri. Le catene alfa e beta sono codificate rispettivamente dai geni DQA1 e DQB1. Gli alleli DQA1\*05 e DQB1\*02 codificano per l'eterodimero DQ2 a rischio maggiore di celiachia, mentre gli alleli DQA1\*03 e DQB1\*03:02 per l'eterodimero DQ8 a rischio minore di celiachia.

Glicoproteina (Eterodimeri)	Catene formanti le glicoproteine	Geni che codificano per le catene	Alleli
DQ2	Catena $\alpha$	DQA1	HLA-DQA1*05
	Catena $\beta$	DQB1	HLA-DQB1*02
DQ8	Catena $\alpha$	DQA1	HLA-DQA1*03
	Catena $\beta$	DQB1	HLA-DQB1*03:02

Tabella 1

Il riconoscimento del complesso HLA-gliadina da parte dei linfociti T, porta alla loro attivazione ed all'espansione clonale dei linfociti B secernenti anticorpi. Inoltre i linfociti T-CD4+ rilasciano ulteriori citochine che promuovono vari processi infiammatori e causano le tipiche lesioni intestinali.

Caratteristica peculiare del morbo celiaco è la presenza di linfociti T-CD4+ infiltranti la lamina propria e di linfociti T-CD8+ infiltranti l'epitelio intestinale.

Oltre all'esame istologico ed ai test sierologici per la diagnosi di Morbo Celiaco, è utile procedere alla ricerca degli alleli di suscettibilità alla celiachia Rif. Bibl.; infatti circa il 99% dei celiaci presenta gli eterodimeri DQ2-DQ8, rispetto al 30% circa della popolazione generale Rif. Bibl.

Solo gli alleli presenti nella tabella 2 sono correlati con un aumento di sensibilità alla gliadina. Gli alleli non presenti nella tabella non corrispondono ad un aumento del fattore di rischio.

Eterodimero	Allele	Interpretazione
DQ2	HLA-DQA1*05	Se presente singolarmente e non associato a HLA-DQB1*02, non causa alcun aumento di rischio Se associato a HLA-DQB1*02, forma l'ETERODIMERO DQ2: alto aumento di rischio
	HLA-DQB1*02	Anche se presente singolarmente e non associato a HLA-DQA1*05, può causare un aumento del rischio Se associato a HLA-DQA1*05, forma l'ETERODIMERO DQ2: alto aumento di rischio
DQ8	HLA-DQA1*03	Se presente singolarmente e non associato a HLA-DQB1*03:02, non causa alcun aumento di rischio Se associato a HLA-DQB1*03:02, forma l'ETERODIMERO DQ8: aumento di rischio
	HLA-DQB1*03:02	Se presente singolarmente e non associato a HLA-DQA1*03, non causa alcun aumento di rischio Se associato a HLA-DQA1*03, forma l'ETERODIMERO DQ8: aumento di rischio

Tabella 2

#### Descrizione tecnica dell'analisi

Analisi mediante PCR e reverse dot blot per evidenziare la presenza dei gruppi allelici DQA1\*03, DQA1\*05, DQB1\*02 E DQB1\*0302 che costituiscono l'eterodimero DQ2 e DQ8 responsabili di predisposizione a malattia celiaca.

## Test Genetico per la sensibilità alla caffeina

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione	
CYP1A2 (AA)		*1F*1°	rs762551	C	A	*1A =metabolizzazione rapida  *1F/*1F = metabolizzazione lenta (AC o CC)

La caffeina è metabolizzata nell'organismo dall'enzima Citocromo p450 1A2. Le varianti del gene, che riguardano la metabolizzazione della caffeina nell'organismo, sono due. La variante allelica CYP1A2\*1A codifica l'enzima che metabolizza la caffeina in maniera rapida, mentre l'allele CYP1A2\*1F quello a metabolizzazione lenta.

Gli individui che metabolizzano lentamente la caffeina devono monitorare la dose quotidiana. Il consumo eccessivo (più di 2 o 3 tazze di caffè o 200 mg di caffeina al giorno), infatti, può avere effetti negativi sul loro organismo incluso un aumentato rischio di infarto. (Rif.Bibl.)

\*1A =metabolizzazione rapida (AA)

\*1F = metabolizzazione lenta (AC o CC)

## Test Genetico per l'intolleranza al lattosio

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
	-13910 T-C	rs4988235	T	C	CC= Intollerante al lattosio
LTC	-22018 A-	rs182549	A	G	GG= Intollerante al lattosio

L'intolleranza al lattosio, la più comune intolleranza enzimatica, (ne soffre circa il 70% della popolazione mondiale), è l'incapacità di digerire lo zucchero presente nel latte. Prima di essere utilizzato dall'organismo il lattosio deve essere scisso in due zuccheri semplici: il glucosio e galattosio. Per effettuare questa operazione è necessario l'enzima lattasi. Un deficit di tale enzima fa sì che il lattosio non idrolizzato, non potendo essere digerito, raggiunga il colon esercitando un effetto osmotico che provoca richiamo d'acqua e di elettroliti nel lume intestinale, fermentazione batterica dello zucchero e formazione di acido lattico e acidi grassi a catena corta. La sintomatologia è dose- dipendente: maggiore è la quantità di lattosio ingerita, più evidenti sono i sintomi.

L'intolleranza primaria al lattosio è riconducibile a due differenti polimorfismi genetici, un polimorfismo T>C nella posizione -13910 e un polimorfismo A>G in posizione -22018, nella regione regolatrice del gene della lattasi (gene LTC). Quando presenti in entrambe le copie del gene tali polimorfismi possono portare a una ridotta espressione dell'enzima nei microvilli dell'intestino tenue, e quindi a una carenza di lattasi. Questa ridotta espressione fa sì che con il passare degli anni il lattosio sia digerito sempre meno. La trasmissione ereditaria di questi polimorfismi è autosomica recessiva, cioè solo chi ha entrambe le copie del gene mutate (omozigosi) è affetto da questo tipo di intolleranza.

La variante genotipica CC/GG associata a una minore trascrizione del gene è correlata con il fenotipo di intolleranza al lattosio.

CC (-13910 T-C)= Intollerante al lattosio. (Rif. Bibl.)

GG (-22018 A-G)= Intollerante al lattosio. (Rif. Bibl.)

## Test Genetico per l'intolleranza al Fruttosio

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
	del4E4	rs387906225			Del gene: intolleranza al fruttosio
ALDOB	A150P	rs1800546	G	C	Presenza allele C= intolleranza al fruttosio
	A175D	rs76917243	C	A	Presenza allele A= intolleranza al fruttosio
	N335K	rs78340951	C	G	Presenza allele G= intolleranza al fruttosio

Esiste una patologia che impedisce di mangiare frutta, verdura e in generale alimenti contenenti fruttosio: si chiama Hereditary Fructose Intolerance (HFI), letteralmente intolleranza ereditaria al fruttosio. La malattia è causata dalla mutazione di un gene chiamato AldoB, che sintetizza un enzima fondamentale per poter utilizzare il fruttosio a fini energetici nella cellula epatica: l'aldolasi B. L'unico trattamento della malattia consiste nel seguire una dieta strettamente priva di questo zucchero, in modo da minimizzarne la presenza nell'organismo. Pur avendo trattamenti simili, non va confusa con il malassorbimento del fruttosio: quest'ultimo infatti è un problema spesso transitorio – causato dall'incapacità dell'intestino di assorbire lo zucchero che viene fermentato dai batteri – ed è una delle cause della cosiddetta sindrome dell'intestino irritabile molto comune. L'incidenza dell'HFI nella popolazione è stimata tra una persona su 20 000 e una persona su 30 000 all'anno nel mondo. Dopo l'ingestione di fruttosio, possono presentarsi sintomi come gonfiore, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e ipoglicemia. Normalmente si manifesta durante l'infanzia, quando il bambino mangia frutti o dolci, e può mostrare anche segni di minore crescita. Un consumo costante di fruttosio porta a danni epatici e renali: possono svilupparsi ittero, epatomegalia o anche cirrosi, fino ad arrivare a convulsioni, coma e morte per disfunzioni di fegato e reni.

Del gene(del4E4)= intolleranza al fruttosio. [Rif.Bibl](#)

Presenza allele C (A150P)= intolleranza al fruttosio. [Rif.Bibl.](#)

Presenza allele A(A175D)= intolleranza al fruttosio. [Rif.Bibl.](#)

Presenza allele G(N335K)= intolleranza al fruttosio. [Rif.Bibl.](#)

## Test Genetico per la sensibilità all'alcol

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
ALDH2	E504K (*2)	rs671	G	A	Presenza allele A= difficoltà di conversione dell'acetaldeide in acetato in seguito all'assunzione di alcol
ADH2	H48R (*2) (ADH1B)	rs1229984	A	G	GG=possibile aumentata tendenza al consumo di alcolici
ADH1C	I350V (*2)	rs698	A	G	Presenza allele G=riduzione della capacità di metabolizzare etanolo

L'ALDH2, gene che codifica per l'enzima acetaldeide deidrogenasi mitocondriale, è coinvolto negli epatociti per l'ossidazione ad acetato dell'acetaldeide. Quando il gene porta un polimorfismo che ne limita l'attività, l'accumulo di acetaldeide causa nausea e vomito e, inoltre, una bassa attività dell'ALDH2 si associa a intolleranza verso le bevande alcoliche e protegge dall'alcolismo. Rif.Bibl.

Presenza allele A= difficoltà di conversione dell'acetaldeide in acetato in seguito all'assunzione di alcol.

ADH2 codifica per l'alcol deidrogenasi 2, enzima che catalizza in un processo NAD dipendente la conversione dell'etanolo ad acetaldeide. Se ADH2 (anche conosciuto come ADH1B) riduce la sua attività, l'alcol assunto risulta particolarmente piacevole, favorendone l'assunzione. Rif. Bibl.

GG= possibile aumentata tendenza al consumo di alcolici.

ADH1C, che codifica per l'alcool deidrogenasi tipo 1C cioè il principale enzima epatico responsabile del metabolismo dell'alcool etilico, si presenta in forme diverse che si riflettono in una bassa o in un'alta attività enzimatica sulla base della presenza o meno dell'allele G. Rif.Bibl.

Presenza allele G=riduzione della capacità di metabolizzare etanolo.

## Test Genetico per la sensibilità al nichel

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
FLG	2282del4	rs558269137	No Del	Del	Del4bp/ Del4bp = probabile intolleranza al nichel
TNFa	-308G/A	rs1800629	G	A	Presenza dell'allele A= probabile intolleranza al nichel

FLG codifica per la filaggrina, il principale componente dei granuli di cheratoialina dell'epidermide umana ed è essenziale per la formazione e l'idratazione dello strato corneo. La perdita parziale o totale dell'espressione genica della filaggrina causa grosse perturbazioni della barriera cutanea, tra cui un aumento della secchezza cutanea (xerosi cutanea) e una formazione ridotta dello strato corneo (ittiosi), oltre che un'importante suscettibilità all'entrata di allergeni nella cute. La delezione 2282del4 comporta un aumento della sensibilità della pelle agli allergeni e in particolare al nichel. Rif. Bibl.

Delezione del gene= probabile intolleranza al nichel.

TNFa codifica per il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (solitamente abbreviato come TNF $\alpha$ , dall'inglese Tumor necrosis factor), una citochina prodotta principalmente nei macrofagi, coinvolta nell'infiammazione sistemica e membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione della fase acuta. Tra le principali funzioni biologiche di TNFa c'è la stimolazione della produzione di IL-1, di IL-6 e delle chemochine. Se è presente l'allele A su TNFa il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  viene iperprodotto e i processi infiammatori sono favoriti a livello sistemico.

Presenza dell'allele A= probabile intolleranza al nichel.



## Test Genetico per la sensibilità ai solfiti.

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
SUOX	Q364X		C	T	Presenza allele T (TT o CT)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità
	S370S	rs773115	G	C	Presenza allele C (CC o GC)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità
	S370Y		C	A	Presenza allele A (AA o CA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità
	Cod 381del TAGA				Del cod 381= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità
CBS	C699T	rs234706	C	T	TT= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari - alta sensibilità all'attività dell'acido folico CC=possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari
	T1080C	rs1801181	T	C	CC= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari-alta sensibilità all'attività dell'acido folico TT=possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari

Il gene SUOX è coinvolto nella attività di detossificazione dei solfiti. Il molibdeno contenuto nel solfito ossidasi catalizza la conversione del solfito in solfato, il passaggio finale nella degradazione ossidativa di cisteina e metionina. I solfiti sono generati come sottoprodotti naturali del ciclo di metilazione dagli alimenti o dalle sostanze che è possibile inalare. Nell'industria alimentare i solfiti vengono utilizzati in grande quantità come conservanti per evitare lo scolorimento o impedire la crescita dei microorganismi (frutta, verdura, marmellate, cibi precotti, pesce, farine, vino). Polimorfismi del SUOX possono essere cause di rischio per alcuni tipi di cancro, compreso la leucemia. I solfiti potrebbero stimolare la risposta adrenergica del sistema nervoso autonomo e stimolare la risposta allo stress del cortisolo. In situazioni di iperattività del gene CBS è utile limitare l'assunzione di alimenti contenenti zolfo (metionina, taurina, cisteina). È utile la rivalutazione anche di terapie croniche farmacologiche in relazione all'esito del test per prevenire la neurotossicità derivante dall'eventuale accumulo di solfiti. Molibdeno, Boro, vit E e vit B12 sembrano avere un effetto positivo in condizione di cattivo funzionamento di SUOX.

Sono state isolate quattro mutazioni del gene SUOX nelle linee cellulari di pazienti con insufficienza enzimatica di solfito ossidasi (Rif. Bibl.)

Delle quattro varianti identificate ed associate a insufficienza enzimatica due sono legate al sito del solfato mentre le altre si trovano nel dominio che ne media la dimerizzazione (Rif. Bibl.)

Presenza allele T (Q364X) (TT o CT)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità

Presenza allele C (S370S) (CC o GC)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità

Presenza allele A (S370Y) (AA o CA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità  
Del cod 381 (Cod 381del TAGA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti e neurotossicità

CBS è un enzima necessario per convertire l'Omocisteina in Cistatione, agisce fundamentalmente come ponte tra l'aminoacido di partenza e il passaggio successivo del ciclo di metilazione che genera ammoniaca. I polimorfismi investigati determinano una alterazione che impedisce al "ponte" CBS di richiudersi. Questo stato sbilanciato toglie gruppi metilici al resto del ciclo provocando carenze importanti tra cui quella di vitamina B12, aumentando contemporaneamente i livelli di ammoniaca e solfiti. A causa dell'aumentata attività CBS, questi gruppi sulfurei necessari al ciclo della metilazione vengono rilasciati nel sistema sotto forma di solfiti che sono tossici per l'organismo e determina un deterioramento dei prodotti del SUOX. E' stato dimostrato che i due polimorfismi del gene CBS (C699T e T1080C) determinano un aumento dell'attività dell'enzima, riducendo la quantità di omocisteina nel sangue. Tali polimorfismi sono inoltre associati a un rischio ridotto di insorgenza di patologie coronariche.

TT (C699T )= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari - alta sensibilità all'attività dell'acido folico.

CC (C699T)= possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari.

CC (T1080C)= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari - alta sensibilità all'attività dell'acido folico;

TT(T1080C)= possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari. (Rif. Bibl.) (Rif.Bibl.)

## DESCRIZIONE TECNICA DELL'ANALISI

I test molecolari Nutrinext vengono condotti effettuando l'analisi dei polimorfismi sopra descritti. Per la genotipizzazione dei citati polimorfismi si opera inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione del DNA, conosciuta come Polymerase Chain Reaction (PCR), che consente di amplificare in vitro una specifica regione della molecola, copiandola in varie fasi successive, fino ad ottenerne milioni di copie. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di sequenziamento del DNA, che impiega tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando sequenziatori ILLUMINA, si sequenziano le regioni geniche comprendenti i polimorfismi investigati. Le sequenze geniche ottenute vengono poi analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per verificare la presenza di eventuali varianti nei geni in esame.