



NUTRINEXT

NUTRIZIONE SU MISURA

Introduzione al test Nutrinext Baby

Il bambino, durante il periodo dello svezzamento, può presentare sintomatologie specifiche in seguito all'ingestione di alcune sostanze alimentari. Le cause possono essere differenti, ma tra le più comuni troviamo le intolleranze e le sensibilità ad alcuni alimenti.

Sensibilità e intolleranze alimentari nei bambini possono avere conseguenze molto severe tra cui il ritardo della crescita e la carenza di nutrienti essenziali per lo sviluppo del bimbo, per questo è essenziale capire in tempi brevi quale sia la causa del malessere.

Il test genetico Nutrinext Baby è utile a identificare le sensibilità e intolleranze ad alcuni importanti alimenti introdotti nella dieta durante lo svezzamento. Il test genetico Nutrinext rivela la predisposizione genetica del bambino alle intolleranze e ipersensibilità più comunemente riscontrate nel bambino:

- **intolleranza al lattosio**
- **predisposizione al morbo celiaco**
- **intolleranza al fruttosio**

Intolleranza al lattosio:

L'intolleranza al lattosio si verifica in caso di deficienza dell'enzima lattasi, si manifesta cioè quando viene a mancare parzialmente o totalmente tale enzima in grado di scindere il lattosio, il principale zucchero presente nel latte. La lattasi viene prodotta dal feto in utero già dalla 23° settimana di gestazione e la sua produzione aumenta nel corso della gestazione fino a raggiungere il massimo alla nascita e resta massima per tutto il periodo in cui l'allattamento costituisce il nutrimento esclusivo del bambino. Dopo lo svezzamento tale produzione inizia a decrescere con una riduzione progressiva geneticamente programmata, ma estremamente variabile da individuo a individuo, in età adulta. La diagnosi di intolleranza al lattosio viene comunemente fatta tramite "breath test", di difficile esecuzione sui bambini molto piccoli e metodica non è in grado di differenziare se la causa di intolleranza al lattosio sia primaria o secondaria.

Predisposizione al morbo celiaco:

Nei bambini la celiachia è una delle malattie croniche a maggiore frequenza e si può manifestare dal 7° mese, periodo in cui viene suggerito di introdurre alimenti contenenti glutine. La diagnosi viene eseguita di routine tramite biopsia intestinale, analisi invasiva, sostituita nei protocolli in età pediatrica dal test del DNA. Il test del DNA, eseguito tramite swab buccale, per l'identificazione degli alleli HLA è fondamentale in quanto il suo valore predittivo negativo per entrambi gli aplotipi DQ2 e DQ8 rende decisamente improbabile lo sviluppo della malattia.

Intolleranza al fruttosio:

L'intolleranza ereditaria al fruttosio è una malattia autosomica recessiva dovuta al deficit dell'attività del fruttosio-1-fosfato aldolasi, che comporta un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. I neonati portatori della mutazione in omozigosi godono di buona salute fino a quando non assumono alimenti ricchi in fruttosio, di solito al momento dello svezzamento intorno al 4° mese di vita, quando la dieta viene arricchita dall'inserimento della frutta.

La diagnosi di routine si esegue mediante test enzimatico su campione prelevato attraverso biopsia epatica. Il test enzimatico saggia l'attività dell'aldolasi. Un metodo alternativo di diagnosi di intolleranza al lattosio di routine prevede che il fruttosio venga iniettato per via endovenosa controllata, mentre sono contestualmente monitorati i livelli di glucosio, fruttosio e fosfato. Entrambe

le metodiche sono invasive e mal tollerate dal bambino, pertanto il test del DNA è il miglior candidato a essere l'analisi ideale.

Nutrinext- Intolleranza al lattosio.

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
LTC	-13910 T-C	rs4988235	T	C	CC= Intollerante al lattosio
	-22018 A-G	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.](#))

Solo gli alleli presenti nella tabella 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: 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: 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: moderato 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: moderato aumento di rischio

La celiachia è una patologia autoimmune, indotta dal sistema immunitario che reagisce contro la Gliadina, frazione proteica del glutine, 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 presenti sulla superficie di alcune cellule del sistema immunitario, formate da due catene diverse, alfa e beta, e perciò dette eterodimeri. Le catene alfa e beta sono codificate dai geni DQA1 e DQB1 rispettivamente. Gli alleli DQA1*05 e DQB1*02 codificano per l'eterodimero DQ2 a rischio maggiore di celiachia e 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 α	DQA1	HLA-DQA1*05
	Catena β	DQB1	HLA-DQB1*02
DQ8	Catena α	DQA1	HLA-DQA1*03
	Catena β	DQB1	HLA-DQB1*03:02

Il riconoscimento del complesso HLA-gliadina da parte dei linfociti T, porta alla loro attivazione ed alla espansione clonale dei linfociti B secernenti anticorpi. Inoltre, i linfociti T-CD4+ rilasciano altre 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 e ai test sierologici per la diagnosi di Morbo Celiaco, è utile procedere alla ricerca degli alleli di suscettibilità alla celiachia [Rif. Bibl.](#); infatti almeno il 99% dei celiaci hanno i marcatori DQ2-DQ8, contro il 30% circa della popolazione generale [Rif. Bibl.](#)

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*03:02 che costituiscono gli eterodimeri DQ2 e DQ8 responsabili di predisposizione a malattia celiaca.

Nutrinext Baby - Intolleranza al Fruttosio

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
ALDOB	D del4E4	rs387906225			Del gene= intolleranza al fruttosio
	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

L'insufficienza enzimatica che impedisce di mangiare frutta, verdura e in generale alimenti contenenti fruttosio si chiama Hereditary Fructose Intolerance (HFI), letteralmente intolleranza ereditaria al fruttosio. Tale insufficienza enzimatica è causata dalla mutazione di un gene chiamato AldoB, [Rif. Bibl.](#), 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 fruttosio, in modo da minimizzarne la presenza nell'organismo. Seppur trattata in modo simile, non va confusa con il malassorbimento del fruttosio. Quest'ultimo infatti è un problema spesso transitorio— causato dall'incapacità dell'intestino di assorbire lo specifico 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 20000 e una persona su 30000 all'anno nel mondo. Dopo l'ingestione di fruttosio, possono presentarsi sintomi come gonfiore, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e ipoglicemia. Un consumo costante di fruttosio può

portare a danni epatici e renali: ittero, epatomegalia o anche cirrosi, fino ad arrivare a convulsioni, coma e morte per disfunzioni epatica e renale.

Del gene (del4E4)= intolleranza al fruttosio.

Presenza allele C (A150P)= intolleranza al fruttosio.

Presenza allele A (A175D)= intolleranza al fruttosio.

Presenza allele G (N335K)= intolleranza al fruttosio.

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.