



# NUTRINEXT

NUTRIZIONE SU MISURA

La nutrigenetica studia il modo in cui ognuno di noi, che ha un DNA diverso dagli altri, reagisce alle molecole presenti nei cibi. Conoscere come l'organismo risponde in base al proprio DNA in seguito all'assunzione di molecole alimentari è oltremodo importante per un paziente oncologico.

Una dieta corretta e con scelte alimentari adeguate al tipo di tumore, alle terapie oncologiche (chirurgia/radio-chemioterapia) e agli effetti nutrizionali da loro causate, può aiutare a tollerare meglio i trattamenti, a portarli a termine e ad adeguare le nuove richieste nutrizionali con l'obiettivo di prevenire e/o curare lo stato di malnutrizione che spesso si presenta.

Lo stato di malnutrizione può infatti essere presente già all'esordio della malattia, soprattutto quando è localizzata negli organi dell'apparato digerente e peggiorare a causa di procedure radicali di trattamento chirurgico. Un ulteriore aggravamento dello stato nutrizionale è spesso secondario alle terapie adiuvanti alle quali il paziente viene sottoposto.

L'accordo approvato in seguito alla Conferenza Stato-Regioni (Rep. Atti n. 224/CSR) del 14.12.2017 impone alle Regioni e alle Aziende Sanitarie di garantire al malato di cancro la valutazione tempestiva dello stato di nutrizione e la corretta gestione della terapia di supporto partendo dal counseling nutrizionale.

Sensibilità e intolleranze alimentari nei pazienti oncologici possono avere conseguenze molto severe poiché si rischia di aggravare lo stato di infiammazione o malnutrizione che già si presenta.

Il test genetico Nutrinext Onco ha lo scopo di identificare le varianti genetiche che causano differenze nella risposta fenotipica agli alimenti assunti o alle molecole contenute negli eccipienti di alcuni farmaci. Aiutando quindi il Medico o il Nutrizionista a suggerire un'alimentazione o una terapia personalizzata.

### **Sensibilità e intolleranze alimentari e agli eccipienti nel paziente oncologico**

Le intolleranze o sensibilità alimentari possono essere già note oppure comparire durante o dopo aver eseguito chemioterapia, radioterapia all'addome/pelvi o cura con antibiotici. Ciò è dovuto al danno causato da questi trattamenti alla mucosa intestinale oppure ad una ipersensibilizzazione nel caso le intolleranze siano asintomatiche durante lo stato di piena salute antecedente alle terapie.

In caso di intolleranze o sensibilità alimentari è importante conoscere la predisposizione del paziente oncologico per poter consigliare una alimentazione personalizzata. Inoltre poiché il paziente dovrà assumere diversi farmaci contenuti eccipienti che possono portare ad una allergia è bene conoscere le sensibilità che possono aiutare il Medico a suggerire un farmaco senza l'eccipiente interessato.

Il Test Nutrinext Onco è adatto a tutte le persone a cui è stato diagnosticato un tumore e che stiano seguendo terapie oncologiche, terapie ormonali o che abbiano subito un trattamento chirurgico.

Sono stati creati 4 pannelli per l'identificazione delle principali intolleranze e sensibilità che possono giocare un ruolo importante nell'alimentazione e nelle terapie farmacologiche in atto durante il trattamento oncologico.

- **sensibilità ai solfiti;**
- **intolleranza al lattosio;**
- **predisposizione al morbo celiaco;**
- **sensibilità alla caffeina;**

## Intolleranza 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
	S370S	rs773115	G	C	Presenza allele C (CC o GC)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti
	S370Y		C	A	Presenza allele A (AA o CA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti
CBS	Cod 381del TAGA				Del cod 381= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti
	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 nella 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 causa 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. E' 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

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

Presenza allele A (S370Y) (AA o CA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti

Del cod 381 (Cod 381del TAGA)= possibile aumento del rischio di accumulo di solfiti

CBS è un enzima necessario per convertire l'Omocisteina in Cistatione, agisce fondamentalmente 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 solfurei 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.

In situazioni di iperattività del gene CBS è utile limitare l'assunzione di alimenti contenenti zolfo (metionina, taurina, cisteina).

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.)

## 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, 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: 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.

Il lattosio è molto usato nella preparazione farmacologica ed è contenuto in molti prodotti utilizzati per disturbi gastrointestinali (intestino irritabile, dispepsia, malattie infiammatorie) e in antibiotici.

Nei farmaci il lattosio come eccipiente si trova in piccole quantità generalmente ben tollerato, mentre può essere più rilevante il contenuto di lattosio negli integratori alimentari.

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.](#)

## Predisposizione alla celiachia.

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 $\alpha$	DQA1	HLA-DQA1*05
	Catena $\beta$	DQB1	HLA-DQB1*02
DQ8	Catena $\alpha$	DQA1	HLA-DQA1*03
	Catena $\beta$	DQB1	HLA-DQB1*03:02

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.

La Farmacopea Europea e l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) hanno imposto limiti precisi alla quantità di amido di frumento presente come eccipiente nei farmaci e il contenuto proteico totale massimo dell'amido è dello 0.3%, di conseguenza la quantità di glutine non è dannosa.

Per gli integratori e i prodotti erboristici non esistono invece norme specifiche, quindi è bene accertarsi della loro composizione.

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.

## Sensibilità alla caffeina

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
CYP1A2	*1F*1°	rs762551	C	A	*1F/*1F= metabolizzazione rapida (AA)
					*1A= 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\*1F codifica l'enzima che metabolizza la caffeina in maniera rapida, mentre l'allele CYP1A2\*1A 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.](#))

La caffeina è presente anche all'interno di alcuni farmaci da banco per il controllo del dolore e del mal di testa, garantendo una maggior efficacia del principio attivo caratterizzante e un suo più rapido assorbimento. Inoltre alcuni antibiotici chinolonici determinano un accumulo nell'organismo di caffeina. E' importante quindi consultare il proprio medico in caso di sensibilità alla caffeina.

\*1F =metabolizzazione rapida (AA)

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

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.