

Profilo

CARDIO

Documento interno riservato NFL

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari, così come la maggior parte di quelle cronicodegenerative, scaturiscono dall'interazione tra **fattori di predisposizione genetica** e **fattori ambientali**, questi ultimi il più delle volte modificabili.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Nei Paesi dell'Unione Europea sono responsabili di circa il 40% dei decessi, per un totale di 2 milioni all'anno; costituiscono inoltre una delle principali cause di infermità di lunga durata e di abbandono del lavoro.

Un gene è una sequenza di DNA che codifica per una specifica proteina. Nel nostro corredo genetico sono presenti due versioni dello stesso gene (alleli), una ereditata dal padre e una dalla madre. I geni sono costituiti da una specifica sequenza di nucleotidi che può presentare variazioni interindividuali. Queste, variazioni, costituite per lo più da **polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs)**, possono modificare l'attività del gene o generare proteine iper- o ipo-funzionali, con ricadute sugli equilibri biochimici e metabolici.

I geni ereditati da un individuo non cambiano, mentre la loro espressione viene continuamente modulata da molecole di provenienza ambientale, alimentare, intestinale, metabolica.


Così, l'individuazione dei polimorfismi dei singoli nucleotidi permette di identificare i fattori di predisposizione nei confronti delle principali malattie cronicodegenerative, consentendo di prevenire e/o ritardare la loro insorgenza, attraverso l'adeguamento delle abitudini di vita, dei regimi nutrizionali, opportunamente integrati e di interventi farmacologici personalizzati.

Il **Profilo Cardio** esamina i **polimorfismi di singoli nucleotidi** di geni che modulano l'equilibrio lipidico, il metabolismo dei nutrienti, l'infiammazione e lo stress ossidativo. Il **Profilo Cardio** rivela fattori di suscettibilità genetica per: ipercolesterolemia, aterosclerosi, obesità, disfunzioni endoteliali, patologia coronarica, infarto del miocardio, trombosi, ictus.

LEGENDA

Nella prima colonna (Gene) è specificato il gene indagato per la presenza di SNPs; questi sono specificati nella seconda colonna (Polimorfismo). I risultati sono relativi ad entrambi gli alleli (Variante 1 e Variante 2). Per alcuni geni le varianti sono rappresentate dalla presenza (WT) o dalla assenza (DEL) del gene.

Gene	Polimorfismo	Variante 1	Variante 2
Gene A	Polimorfismo rs000		
Gene B	Gene Y WT/DEL	WT	

 variante con attività normale
attività

 variante con diversa













WT = gene presente

DEL = gene assente

REPORT

Rapporto N 090002
Nome
Ricevuto 31/07/09

Nato il
Sesso M
Analizzato 06/08/09

Gene	SNP	Variante 1	Variante 2
CETP Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo	rs708272		
MTHFR Metilene tetraidrofolato reductasi	rs1801133		
APOE Apolipoproteina E	rs429358		
Fattore V	rs6025		
LPL Lipoprotein Lipasi	rs320		
PON1 Paraoxonasi 1	rs662		

RIASSUNTO REFERTAZIONE

L'analisi del suo DNA ha evidenziato:

1. la variante C in omozigosi nel polimorfismo **rs708272** del gene **della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP)**,
2. la variante T in eterozigosi nel polimorfismo **rs1801133** del gene **metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR)**,
3. la **variante C** in eterozigoti nel polimorfismo **rs320** del gene **lipoprotein lipasi (LPL)**
4. la variante G in eterozigosi nel polimorfismo **rs662** del gene **paraoxonasi (PON1)**
5. gli altri polimorfismi analizzati a carico dei geni: Apolipoproteina E, Fattore V, sono presenti nelle varianti con attività normali.

SIGNIFICATO FUNZIONALE

A seguire il commento per i soli polimorfismi che determinano un'alterazione dell'attività enzimatica.

1. CETP

Il gene di CETP è localizzato nel cromosoma 16.

La proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) è una proteina plasmatica con il compito di facilitare il trasporto e lo scambio degli esteri di colesterolo e dei trigliceridi; la sua funzione è critica nel mantenimento della omeostasi del colesterolo e del corretto rapporto tra le sue componenti HDL e LDL.

L'analisi del suo DNA ha evidenziato la presenza di varianti a carico di CETP, che potrebbero determinare aumento dei livelli di questa proteina. Questo comporta un'alterazione della capacità di rimuovere il colesterolo, come pure una riduzione del colesterolo HDL e conseguente aumento del rischio per aterosclerosi e patologia coronarica. L'inibizione farmacologica di CETP viene attivamente studiata allo scopo di aumentare i livelli di HDL.

L'assunzione moderata di alcol esercita un effetto cardio-protettivo in coloro che presentano polimorfismi a carico di CETP.

L'acido Elaidico, componente fondamentale dei grassi trans, aumenta l'attività di CETP, pertanto si consiglia di evitare tutte le fonti di acidi grassi trans.

Alcune statine (Prevestatin) rallentano il processo aterosclerotico nei portatori di polimorfismi a carico di CETP. I sequestratori di bile (Colestiramina) possono ridurre i livelli di CETP.

Una dieta particolarmente ricca in fibra insolubile risulta indicata in questi casi.

L'aumento dei livelli plasmatici di CETP suggerisce di esplorare e approfondire il profilo lipemico; le stesse indagini sono consigliate anche per valutare l'efficacia dell'approccio terapeutico.

2. MTHFR

Il gene per **metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR)** si trova nel cromosoma 1.

MTHFR è un enzima coinvolto nella regolazione dei livelli plasmatici di acido folico (vitamina B9), attraverso la trasformazione del 5-10 metilentetraidrofolato in 5 metiltetraidrofolato, che serve come donatore di metili nella ri-metilazione della omocisteina a metionina, tramite l'intervento della vitamina B12.

L'analisi del suo DNA ha rivelato la presenza di varianti che determinano una compromissione dell'attività del gene, che può comportare un abbassamento dei livelli di acido folico nel sangue. Questo può comportare l'aumento dei livelli di omocisteina nel sangue, specialmente dopo carico orale di metionina.

Un'elevata omocisteinemia è oggi considerata un fattore di rischio per la malattia vascolare, (trombosi arteriosa), forse attraverso un meccanismo mediato dai gruppi sulfidrilici sulla parete endoteliale dei vasi. Inoltre, in condizioni di carenza alimentare di acido folico la variante termolabile della MTHFR produce livelli molto bassi di acido folico nel plasma e rappresenta pertanto un fattore di rischio per i difetti del tubo neurale del nascituro nelle donne in gravidanza.

L'associazione con la variante Leiden del fattore V può aumentare il rischio relativo per il tromboembolismo venoso.

La presenza di polimorfismi a carico di MTHFR può comportare un maggior rischio per: aterosclerosi, patologia coronarica, ictus, trombosi venosa, cancro, senilità, alterazioni cognitive, morbo di Alzheimer, difetti del tubo neurale (spina bifida) e preclampsia.

Il polimorfismo genetico dovuto alla sostituzione di una **C** (citosina) in T (timina) al nucleotide 677 (**C677T**) è frequente e causa una sostituzione di una alanina in valina nella proteina finale ed una riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR pari al 50%. In Europa la frequenza genica della mutazione è del 3-3,7% e comporta una condizione di eterozigosi in circa il **42-46%** della popolazione e di omozigosi pari al **12-13%**.

Una persona con ridotta capacità metilante spesso presenta reazioni infiammatorie (eczema, colite, asma, artrite, infezioni virali), perché il circuito della metilazione è intimamente connesso a quello della transulfurazione, che genera il glutatione, principale antiossidante e detossificante cellulare.

La via metabolica controllata dal MTHFR può essere bypassata integrando molecole a valle della reazione catalizzata dallo stesso MTHFR: acido folinico (5-formileTHF) e betaina (trimetilglicina).

Alimenti ricchi in acido folico sono le verdure a foglia verde (spinaci, lattuga), fagioli, lievito del fornaio. La capacità metilante dell'organismo può essere inoltre sostenuta con l'integrazione di vitamina B2, B6, B12 e magnesio.

3. LIPOPROTEIN LIPASI (LPL)

La lipoprotein lipasi (LPL) manifesta una doppia funzione: (a) idrolizza i lipidi delle lipoproteine (chilomicroni e VLDL), in acidi grassi ed in glicerolo e (b) si comporta da ligando per l'uptake delle lipoproteine. Le mutazioni gravi del gene che causano la deficienza di LPL producono iperlipoproteinemia I; mentre le mutazioni meno severe inducono numerose alterazioni del metabolismo delle lipoproteine. Le mutazioni che riducono la funzione di LPL producono ipertrigliceridemia.

LPL, per essere attiva, richiede il cofattore APO-CII.

LPL è presente in diverse forme isoenzimatiche, sensibili a diversi tipi di regolazione: negli adipociti viene attivata dall'insulina, ma non nel muscolo scheletrico e nel miocardio; nell'endotelio, l'insulina ne stimola la deposizione.

Elevati valori di LPL si riscontrano in: dieta ricca di grassi, resistenza insulinica e diabete tipo II.

4. PARAOXONASI 1

Le Paraoxonasi sono una complessa famiglia di enzimi (esterasi) con attività antiossidante, che detossificano numerosi tipi di pesticidi e di farmaci.

Ad oggi si conoscono tre membri: PON 1, 2, 3, simili per struttura ed attività enzimatica. PON2 è una proteina ubiquitaria endocellulare con azione antiossidante. PON1 e PON3 svolgono azione cardioprotettiva legata alla loro attività antiossidante, che previene la ossidazione delle LDL.

PON1 mostra un'azione antiossidante anche nei confronti dei macrofagi.

PON3 è simile a PON1, ma non viene regolata dallo stato infiammatorio e dai livelli dei lipidi ossidati.

PON1 è sintetizzato nel fegato e viene trasportato assieme alle HDL nel plasma.

Gli individui che presentano ridotta attività delle paraoxonasi risultano più sensibili all'avvelenamento da parte degli organofosfati, di cui catalizzano l'idrolisi.

Il tacchino, i polli e molti uccelli hanno PON1 caratterizzata da ridotta funzionalità e sono molto sensibili all'avvelenamento da organofosfati.

PON1 è un enzima che costituisce il principale componente antiaterosclerotico dell'HDL (il colesterolo "buono") e le sue varianti sono state proposte come markers genetici del rischio per malattie cardiovascolari.

Poiché ritarda l'ossidazione delle LDL, la riduzione della PON1 costituisce un fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica; l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) infatti costituisce un momento centrale per la comparsa e la progressione della aterosclerosi.

E' stato evidenziato inoltre che la transizione A>G comporta la sostituzione Gln>Arg in posizione 192 della Paraoxonasi-1 (rs662). Gli individui che portano la variante G presentano una aumentata attività della PON1 a livello plasmatico, e presentano un rischio aumentato di insorgenza di malattie cardiovascolari.

I livelli di PON I possono essere modulati da fattori ambientali, dallo stile di vita, dallo stato infiammatorio (citochine) e da farmaci (statine).

RIASSUNTO INDICAZIONI

1. (CETP) Si consiglia di seguire una dieta ricca di fibra insolubile e di escludere l'apporto di acidi grassi trans. Alcune statine e i sequestratori di bile possono aiutare a migliorare l'assetto lipemico nei casi in cui i livelli plasmatici di CETP sono aumentati.
2. (MTHFR) Si consiglia di seguire una dieta ricca in acido folico. Nel ripristino del ciclo della metionina sono fondamentali alcuni principi: acido folinico (5-formile tetraidrofolato), betaina (trimetilglicina), vitamina B2, B6 (piridossal-5-fosfato), metil-B12, magnesio. Nelle alterazioni del ciclo della metionina spesso si registra anche un calo della produzione di glutazione, per cui può essere utile una sua integrazione per mantenere/ripristinare l'equilibrio antiossidante cellulare e sostenere la funzione detossicante.
3. (LPL) E' indicato il controllo annuale dell'assetto lipidico, con particolare riguardo al rapporto tra triglicedidi e HDL, ai valori di LDL e LDL ossidate ed il controllo del rapporto tra acido arachidonico ed EPA (acido eicosanpentanoico) per la valutazione della relazione tra eicosanoidi "buoni" ed eicosanoidi "cattivi" (pro-infiammatori-immunodepressori). Viene fortemente indicato l'attuale programma alimentare, povero di carboidrati ad alto indice glicemico (pane, pasta, pizza, dolci) ed il bilanciamento ad ogni pasto del rapporto tra proteine, carboidrati ed grassi, secondo il rapporto calorico: 30-40-30%
4. (PON1) Le indicazioni di tipo preventivo in relazione a questo polimorfismo comprendono l'attività detossificante, che va sostenuta con l'alimentazione prevalentemente organica, la riduzione delle fonti di inquinamento ambientale, il sostegno alla funzione detossificante epatica (glutazione, glicina, taurina, glutamina, vitamina C, Vitamina A, Vitamina E) e l'equilibrio del bilancio insulinemico, secondo le indicazioni già confermate relativamente al polimorfismo LPL.

I contenuti di questa refertazione sono esclusivamente a fini informativi e non vogliono in alcun modo sostituire il parere medico né diagnosticare o trattare alcuna condizione specifica. Per l'interpretazione di quanto riportato e per la scelta terapeutica si consiglia di consultare il proprio medico.

GLOSSARIO

ALLELE – una delle tante forme dello stesso gene, o , detto più precisamente, ogni variante di sequenza di un gene. In una cellula normale (diploide), in cui sono presenti due copie di ogni cromosoma, è presente una coppia di alleli. Due cromosomi omologhi (della stessa coppia) possiedono gli stessi geni, ma diverse forme alleliche; ad esempio, ognuno dei due possiede il gene che controlla il colore del bocciolo, ma ogni allele determinerà un colore diverso.

CROMOSOMA –Struttura subcellulare contenuta nel nucleo ed essenzialmente costituita da DNA e proteine. Nelle cellule somatiche dell'uomo i cromosomi sono presenti in coppie: un membro della coppia proviene dal padre e l'altro dalla madre. Nell'uomo si hanno 23 coppie di cromosomi, di cui 22 sono cromosomi omologhi non sessuali (autosomi) ed una coppia sono i cromosomi sessuali (eterosomi). Ogni coppia è composta da un cromosoma ereditato dalla madre e da uno ereditato dal padre.

DNA – Acido desossiribonucleico. Dal punto di vista chimico, il DNA è un polimero organico costituito da monomeri chiamati nucleotidi. Tutti i nucleotidi sono costituiti da tre componenti fondamentali: un gruppo fosfato, il deossiribosio (zucchero) e una base azotata. Quattro sono le basi azotate che possono essere utilizzate nella formazione dei nucleotidi da incorporare nella molecola di DNA: adenina, guanina, citosina e timina. La disposizione in sequenza di queste quattro basi costituisce l'informazione genetica.

ETEROZIGOSI – si definisce eterozigosi - in contrapposizione all'omozigosi - la condizione genetica di una cellula o di un organismo costituita dalla presenza di una coppia di alleli diversi per un dato gene.

FENOTIPO – definisce la individualità fisica, manifesta di un organismo, come espressione dell'incontro tra patrimonio genetico e ambiente

GENE – unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi. Corrisponde ad una sequenza di acidi nucleici (DNA o, più raramente, di RNA) composta da regioni trascritte e regioni regolatorie. La somma delle sequenze geniche, insieme a quelle non codificanti è detta genoma.

GENOMA – l'informazione ereditabile di un organismo contenuta nel DNA o, per alcuni virus, nell'RNA. Più nel dettaglio, il genoma include sia i geni che il DNA non codificante.

GENOTIPO – è il profilo genetico di un individuo, ovvero la totalità dei geni presenti nel suo genoma. Il termine indica anche l'insieme dei geni coinvolti nella determinazione di un singolo tratto fenotipico (es. colore degli occhi).

OMOZIGOTE – si definisce omozigosi - in contrapposizione alla eterozigosi - la condizione genetica di una cellula o di un organismo costituita dalla presenza di una coppia di alleli identici per un dato gene.

NUCLEOTIDE – sono i monomeri degli acidi nucleici (DNA e RNA) e sono costituiti da tre subunità: (a) una base azotata, (b) uno zucchero a cinque atomi di carbonio (ribosio nell'RNA, desossiribosio nel DNA.), (c) un gruppo fosfato.

SNP – polimorfismo a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism) è un polimorfismo - cioè una variazione a livello di una sequenza di acidi nucleici - che si presenta tra individui della stessa specie, caratterizzata da una differenza a carico di un unico nucleotide.