

*Profilo*

DETOXI

Documento interno riservato Nfl

# INTRODUZIONE

La detossicazione è il processo attraverso cui l'organismo trasforma ed elimina le sostanze tossiche, siano esse di provenienza endogena o esogena. Tutte le cellule del corpo operano la detossicazione; a livello sistemico, gli organi più importanti per la detossificazione sono: intestino, fegato e rene.

Farmaci, solventi, cosmetici, prodotti per la cura personale, erbicidi, pesticidi, metalli tossici, idrocarburi, muffe, batteri alimentano uno stato di intossicazione cronica che si esprime con calo di energia, disturbi della concentrazione, della memoria, del sonno e dell'umore, disturbi intestinali, sintomi di tipo allergico, problemi broncopolmonari, incontinenza.

La capacità detossificante e di conseguenza la sensibilità nei confronti delle diverse sostanze tossiche non si esprimono mai secondo reazioni del tipo "tutto o nulla", perché esiste una vasta gamma di possibilità legate alla individualità genetica, alle attuali condizioni di salute, allo stile di vita, alla nutrizione, all'ambiente.

Nel processo di detossicazione si distinguono due fasi: nella **fase I**, di trasformazione delle tossine, sono attivi gli enzimi citocromo P 450: un'ampia famiglia che opera reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi, idratazione, sulfossidazione e de-alogenazione. Questi enzimi esprimono funzioni in parte sovrapponibili e presentano grandi variazioni interindividuali di capacità detossificante. La **fase II** di detossificazione è caratterizzata dalla coniugazione dei composti elaborati dalla fase I con molecole che li rendono idrosolubili, favorendone così l'eliminazione per via biliare ed urinaria. Questa fase comprende reazioni di coniugazione con glutatione, acido glucuronico, glicina, taurina, glutamina, arginina e ornitina, reazioni di acetilazione, sulfossidazione, sulfazione.

Le due fasi I e II devono essere valutate sia nella loro capacità individuale di detossificazione sia nell'equilibrio della loro relazione.

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 costituite per lo più da **polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs)**. Detti polimorfismi possono modificare l'attività del gene e generare enzimi iper- o ipo-funzionanti, con ricadute sugli equilibri biochimici e metabolici funzionali.

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 cronico-degenerative, consentendo di prevenire e/o ritardare la loro insorgenza, attraverso l'impostazione di abitudini di vita, programmi nutrizionali integrati e personalizzati e, quando indicato, interventi farmacologici.

Il **Profilo DETOXI** valuta i **polimorfismi dei singoli nucleotidi (SNPs)** associati all'aumento del rischio per alterazioni della capacità detossificante. L'aumento dell'attività degli enzimi della fase I senza un concorde aumento della fase II porta alla


formazione/accumulo di intermedi reattivi che possono essere più dannosi delle stesse tossine da cui derivano. Una ridotta attività della fase I, per contro, è responsabile di un accumulo di tossine. Le reazioni avverse ai farmaci sono spesso dovute ad una ridotta capacità detossicante nei loro confronti.

Il **Profilo DETOXI** rivela fattori di suscettibilità genetica potenziali per: reazioni avverse ai farmaci, forme neoplastiche, patologie neurodegenerative, sindrome della fatica cronica, fibromialgia, ipersensibilità ad agenti chimici, stress ossidativo.

Documento interno riservato NFL

# 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 rappresentati da presenza (WT) o da 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

 variante con diversa attività





















**WT** = gene presente

**DEL** = gene assente

# REPORT

Rapporto N: 09/0003  
 Nome  
 Ricevuto 31/07/09

nato il  
 Sesso M  
 Analizzato 19/08/09

Gene	SNP	Variante 1	Variante 2
<b>CYP2D6</b> Citocromo P450 -2D6	rs3892097		
<b>CYP2C9</b> Citocromo P450 -2C9	rs1799853		
	rs1057910		
<b>CYP2C19</b> Citocromo P450 - 2C19	rs4244285		
	rs4986893		
<b>NAT2</b> N-acetil transferasi 2	rs1799930		
	rs1801280		
<b>GSTM1</b> Glutathione transferasi M1	Presenza/assenza		
<b>GSTT1</b> Glutathione transferasi T1	Presenza/assenza		
<b>SOD2</b> Superossido dismutasi 2	rs1799725		

# RIASSUNTO REFERTAZIONE

L'analisi del suo DNA ha evidenziato:

1. la variante A in eterozigosi nel [polimorfismo rs3892097](#) del gene **dell'enzima Citocromo P450 -2D6** (CYP 2D6),
2. la variante T in eterozigosi nel [polimorfismo rs1799853](#) del gene **dell'enzima Citocromo P450 -2C9** (CYP 2C9),
3. la variante C in omozigosi nel [polimorfismo rs1801280](#) del gene **dell'enzima N-acetil transferasi 2** (NAT2),
4. l'assenza in omozigosi del gene **Glutazione transferasi M1** (GSTM1),
5. l'assenza in omozigosi del gene **Glutazione transferasi T1** (GSTT1),
6. la variante T in eterozigosi nel [polimorfismo rs1799725](#) del gene **dell'enzima Superossido dismutasi 2** (SOD2)
7. gli altri polimorfismi analizzati 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. CYP 2D6

CYP 2D6 metabolizza oltre il 25% di tutti i farmaci di prescrizione, compresi codeina, farmaci per ridurre il colesterolo, antidepressivi, inibitori selettivi della serotonina, anti-psicotici, beta-bloccanti, anti-aritmici. I polimorfismi genetici sono comuni per il CYP2D6 e possono influire sulla risposta terapeutica nei confronti dei farmaci detossicati.

I metabolizzatori lenti possono manifestare la comparsa di effetti collaterali ai normali dosaggi di prescrizione e raggiungere l'efficacia terapeutica per dosaggi inferiori.

Fra le varianti più diffuse nella popolazione il polimorfismo **rs3892097**, che comporta la sostituzione di una Guanina con una Adenina in posizione +1846 (Allele\*4), determina una completa inattività di questo enzima.

La variante rilevata dall'analisi del suo DNA comporta l'inattivazione dell'enzima CYP2D6. Il significato clinico rimanda a reazioni avverse ai farmaci, in particolare alle statine. Di seguito sono riportati i principali farmaci metabolizzati dal CYP2D6, il cui dosaggio di somministrazione dovrà tenere conto del genotipo rilevato.

I metabolizzatori lenti presentano un moderato aumento del rischio per leucemia.

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

## SUBSTRATI

### Beta Bloccanti:

carvedilol  
S-metoprolol  
timolol

### Antidepressivi:

amitriptyline  
clomipramine  
desipramine  
imipramine  
paroxetine

### Antipsicotici:

haloperidol  
perphenazine  
risperidone=>9OH  
thioridazine  
zuclopenthixol

alprenolol  
amphetamine  
aripiprazole  
atomoxetine  
bufuralol<sup>1</sup>  
chlorpheniramine  
chlorpromazine  
codeine (=>O-desMe)  
debrisoquine<sup>2</sup>  
dexfenfluramine  
dextromethorphan<sup>1</sup>  
duloxetine  
encainide  
flecainide  
fluoxetine  
fluvoxamine  
lidocaine

metoclopramide  
methoxyamphetamine  
mexiletine  
minaprine  
nebivolol  
nortriptyline  
ondansetron  
oxycodone  
perhexiline  
phenacetin  
phenformin  
promethazine  
propafenone  
propranolol  
sparteine  
tamoxifen  
tramadol  
venlafaxine

## INIBITORI

Gli inibitori competono con altri farmaci per un particolare enzima, influenzando così il metabolismo del farmaco-substrato e pertanto la risposta terapeutica e gli effetti collaterali.

■ bupropion  
■ fluoxetine  
■ paroxetine  
■ quinidine<sup>1</sup>

■ duloxetine  
■ terbinafine

■ amiodarone  
■ cimetidine

■ sertraline  
■ celecoxib  
■ chlorpheniramine  
■ chlorpromazine  
■ cinacalcet  
■ citalopram  
■ clemastine  
■ clomipramine  
■ cocaine

■ diphenhydramine  
■ doxepin  
■ doxorubicin  
■ escitalopram  
■ goldenseal  
■ halofantrine  
■ histamine H1 receptor antagonists  
■ hydroxyzine  
■ levomepromazine

- methadone
- metoclopramide
- mibefradil
- midodrine

- moclobemide
- perphenazine
- ranitidine
- red-haloperidol

- ritonavir
- ticlopidine
- tripelennamine

- INIBITORE FORTE
- INIBITORE MODERATO
- INIBITORE LIEVE
- TUTTI GLI ALTRI INIBITORI

### INDUTTORI

Gli induttori stimolano la produzione dell'enzima, accelerando così la metabolizzazione del farmaco detossicato. Per dosaggi terapeutici, il principio attivo del farmaco viene rimosso tanto velocemente dall'organismo da risultare scarsamente efficace.

dexamethasone  
rifampin

## 2. CYP 2C9

Il citocromo P450 2C9 (CYP2C9) è un importante enzima metabolizzatore di farmaci: fenitoina, warfarina, il tamoxifene, il glipizide, il sulfometoxazolo, la ciclofosfamide, alcuni antidepressivi (amitriptilina, fluoxetina) ed alcuni farmaci antinfiammatori non steroidi (naprossene, ibuprofen).

## 3. NAT2

Tra i principali enzimi implicati nella fase II di detossicazione troviamo le N-acetiltransferasi (NAT).

NAT2 si trova prevalentemente nelle cellule del fegato e dell'intestino, dove catalizza la maggioranza delle reazioni di N-acetilazione e di O-acetilazione delle amine aromatiche eterocicliche.

Esistono diverse forme polimorfiche di NAT2. La combinazione di due diverse varianti T341C (rs1801280) e G590A (rs1799930) determina due diversi fenotipi classificati in base alla attività enzimatica di acetilazione: rapida e lenta. E' dimostrato che la presenza di queste varianti modula la capacità di metabolizzare efficacemente le ammine aromatiche. La maggior parte degli studi, inoltre, evidenzia che per gli acetilatori lenti esiste un aumentato rischio per diversi tipi di neoplasia (vescica, polmone, colon, seno, testa e collo).

La variante rilevata dall'analisi del suo DNA comporta una riduzione dell'attività di acetilazione.



Negli acetilatori lenti, il fumo di sigaretta anche se solo occasionale si associa ad un significativo aumento del rischio per neoplasia, pertanto, qual'ora fumatore, le raccomandiamo di sospendere definitivamente il fumo.

Si consiglia di seguire una dieta ricca in verdure e frutta, in particolare crucifere (cavolo, cavolfiore, broccoli, cavolini di bruxelles), aglio, cipolla, soia, uva e frutti di bosco, in quanto sono alimenti che sostengono la fase II di detossicazione e le reazioni di acetilazione.

## 4. SOD2

Il gene SOD2 codifica per la superossidodismutasi, un metallo-enzima localizzato nei mitocondri, in grado di convertire i radicali superossido in perossido d'idrogeno, che rappresenta il passaggio iniziale nella inattivazione dei radicali liberi generati dalla catena di trasporto degli elettroni.

Da numerosi studi è emerso che fattori come sesso, età e comuni varianti genetiche possono modificare l'attività di SOD2. In particolare, variazioni polimorfiche del gene influenzano la suscettibilità individuale agli agenti ossidanti e correlano con un aumentato rischio per patologie neurodegenerative.

## 5. GSTM1- 6.GSTT1

Le glutatione transferasi (GST) proteggono l'organismo dallo stress ossidativo, in particolare riducendo l'idrogeno perossido e rigenerando le vitamine C ed E.

Le GST inoltre detossicano molti composti elettrofili: fumo di tabacco, solventi, erbicidi, fungicidi, pesticidi, idrocarburi aromatici policiclici, i metalli pesanti mercurio, piombo, cadmio; infine, anche i prodotti della decomposizione dei nostri ormoni steroidei, caratterizzati da proprietà cancerogene.

Una ridotta coniugazione con glutatione della fase II comporta un accumulo del carico tossico con aumento del rischio per neoplasie e malattie ambientali, specialmente quando si è ricorrentemente esposti ad agenti tossici. Si consiglia di evitare il contatto con erbicidi, fungicidi, spray per gli insetti e solventi industriali e di sospendere il fumo se rientra tra le abitudini.

Aumentare la produzione di glutatione è un intervento comunque consigliabile; il consumo di crucifere, aglio, cipolla, e l'integrazione con vitamina C, vitamina B2, vitamina B6, magnesio, acido folinico, vitamina B12, N-acetilcisteina, cardo mariano e vitamina E sono in tal senso raccomandabili.

**RIASSUNTO INDICAZIONI**

1. (CYP 2D6) Per tutti coloro che presentano SNPs a carico dei citocromi P450 si consiglia il consumo di alimenti noti per promuovere sia la fase I che la fase II; questi comprendono la maggior parte della verdura e della frutta, in particolare le crucifere (broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiore, cavolo), aglio, cipolla, soia, uva, frutti di bosco, the verde e the nero, rosmarino, basilico, cumino, semi di papavero, pepe nero. Prima di iniziare una terapia farmacologica, si consiglia di verificare con il proprio medico curante se il farmaco in prescrizione ricade nella lista di substrati/inibitori/induttori del CYP 2D6.
2. (NAT 2) Si consiglia di sospendere il fumo, anche se occasionale, qualora rientrasse nelle proprie abitudini. Le indicazioni nutrizionali ricalcano quelle esposte al punto (1). Si consiglia di sostenere la produzione e le riserve di glutazione, anche attraverso l'integrazione con vitamina C, vitamina B2, vitamina B6, magnesio, acido folinico, vitamina B12, N-acetilcisteina, cardo mariano e vitamina E.
3. (CYP 2C9) Valgono tutte le indicazioni elencate per il polimorfismo CYP 2D6. In particolare occorre promuovere lo stato di salute potenziando il sistema immunitario e l'equilibrio fra gli eicosanoidi: regolari e costanti livelli insuline mici, rapporto tra trigliceridi e HDL compreso tra 1 e 3 e rapporto tra acido Arachidonico ed EPA compreso tra 1,5 e 3, allo scopo di allontanare la necessità di ricorrere a farmaci, in particolare antidepressivi ed antiinfiammatori.
4. (SOD2) La riduzione dello stress ossidativo comprende fonti esogene, ambientali, alimentari, ed endogene, metaboliche (patologie intestinali, iperinsulinemia, processi infiammatori, reazioni immunitarie) ed emotive-comportamentali. E' consigliata una integrazione con antiossidanti, vitamine, minerali, glutazione, carnitina, e la detossificazione da metalli pesanti, in particolare: alluminio, mercurio, cadmio, piombo, arsenico, antimonio.
5. (GSTM1 e 6.GSTT1) Il glutazione è la principale molecola con azione detossificante ed antiossidante prodotta dalle nostre cellule. L'inquinamento ambientale, la tossicità alimentare e lo stress che caratterizzano la nostra società attribuiscono questa molecola una funzione "essenziale", per cui, pur essendo prodotta regolarmente dalle nostre cellule, oggi occorre assumerla anche con la integrazione alimentare, in particolare quando vengono documentate, come in questo caso, delle varianti che ne riducono l'attività funzionale. La somministrazione di vitamina B6, vitamina B2, magnesio, acido folinico, vitamina B12 promuovono la produzione endogena del glutazione.

***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; per esempio, il gene che controlla il colore del bocciolo in ciascun cromosoma, determinerà un colore specifico, che potrà essere lo stesso o diverso nei due alleli.

**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 caratterizzata dalla presenza di una coppia di alleli diversi per un dato gene.

**FENOTIPO** – è la effettiva, espressa e completa manifestazione delle caratteristiche fisiche di un organismo.

**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 la variazione di una sequenza di acidi nucleici - che si presenta tra individui della stessa specie, caratterizzata da una differenza a carico di un singolo nucleotide.