



DNA CARDIO EXPLORER

ANALISI DNA PER VALUTAZIONE
RISCHIO GENETICO CARDIOVASCOLARE

NOME

Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO

Centro Prova



LABORATORIO CERTIFICATO
IN QUALITÀ ISO 9001:2008

Diagnostica Spire s.r.l.

Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia

tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377

www.diagnosticaspire.it - info@diagnosticaspire.it

I N D I C E

Introduzione	pag. 3
Il test valuta questi ambiti specifici	
Come si legge il referto	pag. 4
Simboli utilizzati	
Tabella riassuntiva	pag. 5
Interpretazione del risultato	
Suggerimenti nutrizionali	pag. 6
Referto dettagliato	pagg. 7 -8
Tabella dei risultati	pag. 9
Descrizione scientifica dei geni analizzati	pagg. 10 - 11
Glossario	pag. 12
Bibliografia	pag. 13

INTRODUZIONE



Ogni anno le malattie cardiovascolari uccidono oltre quattro milioni di persone in Europa e sono causa del 50% circa di tutti i decessi. Come per tutte le patologie complesse (o multifattoriali) il rischio cardiovascolare, la probabilità cioè di sviluppare un problema legato all'apparato cardiocircolatorio (infarto, ictus ecc.), è legato a numerosi fattori sia comportamentali (alimentazione, fumo, stile di vita) che genetici. Uno degli obiettivi principali della genetica applicata all'epidemiologia è l'uso di informazioni derivanti dal DNA per identificare il rischio di sviluppare malattie multifattoriali, come la malattia coronarica. Negli ultimi anni la ricerca ha approfondito lo studio dei fattori genetici che sono correlati al rischio cardiovascolare e numerosi studi hanno dimostrato che l'informazione derivante dall'analisi di questi fattori aumenta la capacità di prevenzione con importanti ricadute sulla salute individuale.

Il rischio genetico non è tuttavia da considerare come un indicatore univoco della probabilità di eventi cardiovascolari, in quanto è una componente che agisce in modo sinergico con altri fattori di rischio quali familiarità, obesità, altre patologie che aumentano il rischio (es. Diabete di Tipo II), alimentazione e stile di vita. La valutazione del rischio cardiovascolare deve quindi prevedere l'integrazione di tutti questi fattori. Per una corretta interpretazione del risultato del test si consiglia quindi di rivolgersi al proprio medico o ad uno specialista.

IL TEST VALUTA QUESTI AMBITI SPECIFICI

- REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA
- METABOLISMO DEI LIPIDI
- METILAZIONE
- OSSIDAZIONE LIPIDICA
- INFIAMMAZIONE

COME SI LEGGE IL REFERTO

- **La TABELLA RIASSUNTIVA** riporta l'elenco degli ambiti metabolici indagati e la sintesi dei rispettivi risultati ottenuti dall'analisi del suo DNA. In questo modo Lei può avere una rapida visualizzazione della sua situazione generale e verificare la eventuale presenza di situazioni compromesse.
- **I SUGGERIMENTI NUTRIZIONALI** hanno il compito di semplificare la scelta degli alimenti in funzione dell'assetto genetico, in queste troverà i vari alimenti classificati in funzione del risultato del test. I cibi, infatti, sono stati divisi in consigliati quando per le loro caratteristiche nutrizionali favoriscono alcune situazioni metaboliche sfavorevoli o sconsigliati se esistono dei motivi per limitarne l'apporto.
- **IL REFERTO DETTAGLIATO** contiene una spiegazione particolareggiata del funzionamento del suo metabolismo in relazione ai geni analizzati.
- **La TABELLA DEI RISULTATI** riporta il suo profilo genetico per i geni analizzati.
- **Gli APPROFONDIMENTI SCIENTIFICI** forniscono maggiori approfondimenti sulle caratteristiche dei geni analizzati e sulle basi scientifiche del test.
- **IL GLOSSARIO** riporta la spiegazione dei termini tecnici utilizzati nel referto, per una più facile comprensione dei testi.
- **La BIBLIOGRAFIA** riporta le referenze scientifiche del test.

SIMBOLI UTILIZZATI



Indica che le varianti individuate nell'analisi non alterano in modo sfavorevole l'attività enzimatica delle proteine da loro codificate e/o il rischio associato ad alcune patologie.



Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo leggermente sfavorevole l'attività enzimatica e/o il rischio associato ad alcuni disturbi o patologie.

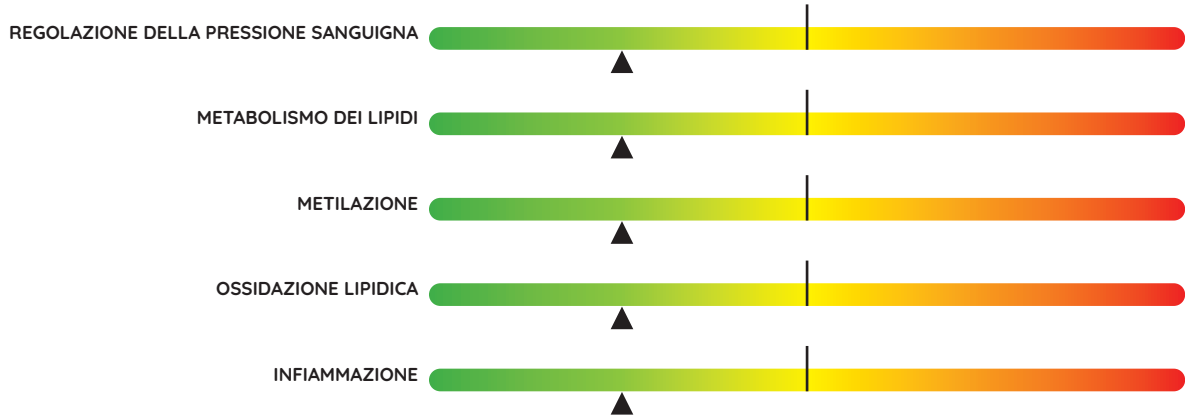


Indica che le varianti individuate nell'analisi alterano in modo particolarmente sfavorevole l'attività enzimatica con un conseguente incremento del rischio di sviluppare alcuni disturbi o patologie associate.

I risultati illustrati, come pure le considerazioni e le spiegazioni contenute nelle pagine successive di questo fascicolo, non devono essere considerati come una diagnosi medica.

È importante tenere presente che l'informazione genetica è solo una parte dell'informazione totale necessaria ad avere una completa visione dello stato di salute di una persona, i dati qui riportati rappresentano quindi uno strumento a disposizione del medico curante per formulare una corretta valutazione dello stato fisiologico del paziente e suggerire un adeguato trattamento personalizzato.

TABELLA RIASSUNTIVA



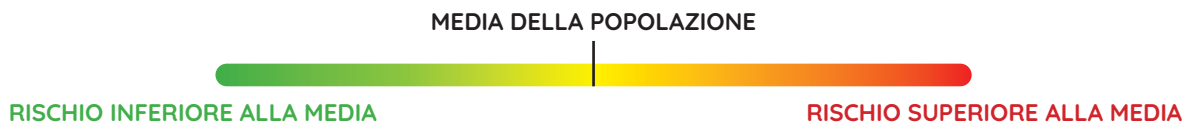
IN RIFERIMENTO AI GENI ANALIZZATI

IL SUO RISCHIO CARDIOVASCOLARE GENETICAMENTE DETERMINATO È RISULTATO:



INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO

L'indice di rischio genetico è calcolato sulla base dei geni analizzati in riferimento alla distribuzione dei genotipi (e dei fattori di rischio genetici associati) nella popolazione caucasica (*David HB, Judy C, Hongyu Z. Comparisons of multi-marker association methods to detect association between a candidate region and disease. Genet Epidemiol 2010;34(3): 201-12.*)



RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi
SPIRE

Aut. 163 del 2015
Direttore Responsabile Laboratorio
Dott.ssa Pamela Paolani
Iscri. Albo n. AA 074850


RESPONSABILE SCIENTIFICO
Dr. Flavio Garoia - PhD Genetics Sciences




SUGGERIMENTI NUTRIZIONALI

GRUPPO ALIMENTARE	DA PREFERIRE	DA LIMITARE	SCONSIGLIATI
CEREALI	<ul style="list-style-type: none"> cereali alternativi (farro, avena, segale, kamut) e pseudocereali (quinoa, grano saraceno, amaranto) 		<ul style="list-style-type: none"> cereali raffinati (pasta, riso, pane bianchi)
CARNE		<ul style="list-style-type: none"> carni grasse 	<ul style="list-style-type: none"> carni lavorate
PESCE			
UOVA, LEGUMI E PROTEINE VEGETALI			
FORMAGGI E LATTICINI	<ul style="list-style-type: none"> formaggi light 		
VERDURA	<ul style="list-style-type: none"> patate carote zucca 		
FRUTTA	<ul style="list-style-type: none"> banane ananas 	<ul style="list-style-type: none"> fragole 	
CONDIMENTI E METODI DI COTTURA	<ul style="list-style-type: none"> erbe aromatiche panna vegetale 		<ul style="list-style-type: none"> burro olio di palma
DOLCI	<ul style="list-style-type: none"> dolci integrali e poco zuccherati 		<ul style="list-style-type: none"> dolci e snack confezionati
DOLCIFICANTI	<ul style="list-style-type: none"> zucchero di canna 	<ul style="list-style-type: none"> stevia aspartame 	<ul style="list-style-type: none"> zucchero bianco
SNACK			<ul style="list-style-type: none"> patatine in sacchetto
BEVANDE	<ul style="list-style-type: none"> caffè decaffeinato caffè d'orzo 	<ul style="list-style-type: none"> succhi di frutta zuccherati 	<ul style="list-style-type: none"> caffè
ALCOLICI		<ul style="list-style-type: none"> vino 	<ul style="list-style-type: none"> birra

I suggerimenti nutrizionali qui riportati sono stati elaborati in base alla costituzione genetica rilevata dal test. Dal momento che la sua situazione clinica e fisiologica (es. presenza di eventuali patologie o disturbi) può modulare l'idoneità degli alimenti, i suggerimenti nutrizionali qui riportati vanno valutati dal medico o dal nutrizionista che conoscono la sua storia clinica e sono in grado di utilizzare le informazioni per formulare un piano alimentare personalizzato.

REFERTO DETTAGLIATO

GENE SNP	AREA METABOLICA	GENOTIPO	RISULTATO	DESCRIZIONE
ACE rs4343	REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA	AA		<p>Il test ha rilevato nel polimorfismo rs4343 due varianti I, che corrispondono alla presenza (allele I-Inserzione) di una breve sequenza di DNA (Alu) di 289 bp a livello del gene.</p> <p>In numerosi studi, la presenza di due varianti I è risultata essere associata ad un minor livello plasmatico e tissutale dell'enzima, che non aumenta il rischio di sviluppare ipertensione e patologie cardiovascolari.</p>
APOA5 rs662799	METABOLISMO LIPIDI	GG		<p>Il genotipo GG è correlato con un aumento del rischio di ipertrigliceridemia.</p> <p>Alcuni studi hanno rilevato come questo genotipo sia correlato anche con un aumento del rischio di infarto.</p>
APOE rs429358	METABOLISMO LIPIDI	CC		<p>Le combinazioni delle varianti individuate dal test nei polimorfismi rs429358 e rs7412 determinano la formazione dell'aplotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$.</p>
APOE rs7412	METABOLISMO LIPIDI	TT		<p>La presenza della variante $\epsilon 4$ in doppia copia è stata associata ad un effetto di aumento di colesterolo totale e LDL (colesterolo cattivo) e comporta un aumento del rischio cardiovascolare.</p>
CETP rs708272	METABOLISMO LIPIDI	CT		<p>Il genotipo CT è associato con una modesta riduzione dell'attività di CETP, che può elevare la concentrazione plasmatica di HDL (colesterolo buono).</p> <p>Questa condizione può aumentare il rischio di eventi cardiovascolari.</p>
LPL rs320	METABOLISMO LIPIDI	GG		<p>Il polimorfismo rs320 è localizzato in una regione regolativa del gene, la presenza di due varianti G (Guanina) comporta una normale attività di LPL che non ha effetti sui livelli di HDL (colesterolo buono), LDL (colesterolo cattivo) e non è associato ad aumento del rischio di eventi cardiovascolari.</p>
MTHFR rs1801133	METILAZIONE	CC		<p>Il genotipo CC è correlato con un normale metabolismo dell'acido folico e livelli plasmatici di omocisteina.</p>
PON1 rs662	OSSIDAZIONE LIPIDICA	AA		<p>Il genotipo AA riduce l'attività enzimatica con riduzione della capacità detossificante e aumento del livello di ossidazione lipidica.</p> <p>Questa condizione può accelerare i danni del processo di aterogenesi.</p>
IL-10 rs1800896	INFIAMMAZIONE	GG		<p>Il genotipo GG è correlato con una normale attività di IL-10.</p>

IL-1B rs1143634	INFIAMMAZIONE	TT		Il genotipo TT è correlato ad una concentrazione di proteina significativamente più alta nel plasma, che comporta una risposta immunitaria più intensa.
IL-6 rs1800795	INFIAMMAZIONE	CC		Il genotipo CC è correlato con una normale attività di IL-6.
TNF-A rs1800629	INFIAMMAZIONE	AT		La presenza dell'allele A aumenta l'attività del gene e induce una risposta infiammatoria più intensa nei soggetti portatori.

COSA PUÒ FARE LEI?

- Limitare l'apporto di calorie derivanti dai grassi saturi, che si trovano principalmente nei latticini (in particolare modo nel latte intero, nel burro e nei formaggi), nella carne (in particolare nel grasso visibile), nei grassi animali (lardo, strutto ecc.), ma anche in alcuni vegetali, come l'olio di cocco e l'olio di palma.
- L'attività sportiva ha un effetto migliorativo sui livelli di trigliceridi plasmatici e sulla funzionalità cardiovascolare, ricordando che l'attività sportiva va comunque effettuata previo controllo medico ed in modalità adeguata alla sua condizione fisica.
- Favorisca il consumo di cibi ricchi in antiossidanti
- Con la consulenza di uno specialista è possibile valutare l'utilizzo di integratori fitoterapici a base di riso rosso fermentato.

TABELLA DEI RISULTATI

ACE	rs4340	AG
APOE	rs429358	CC
APOE	rs7412	TT
APOA5	rs662799	AA
CETP	rs708272	CT
LPL	rs320	TT
MTHFR	rs1801133	CC
IL-10	rs1800896	CC
IL-1B	rs1143634	GG
TNF-A	rs1800629	AA
IL-6	rs1800795	CG
PON1	rs662	AG

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscri. Albo n. AA 074650

DESCRIZIONE SCIENTIFICA DEI GENI ANALIZZATI

REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA

L'ipertensione è un'alterazione dei valori di pressione sanguigna, per la quale la pressione arteriosa assume livelli più elevati. Il cuore per vincere questa pressione elevata deve lavorare più energicamente e questa condizione predispone allo sviluppo di patologie cardiovascolari, come ictus e infarto.

L'ACE (Angiotensin Converting Enzyme) è l'enzima di conversione dell'angiotensina ed ha un'azione molto importante nel controllo della vasodilatazione, della pressione del sangue, dell'omeostasi cardiocircolatoria e nella contrazione muscolare.

I livelli plasmatici di ACE presentano un'ampia variabilità interindividuale e numerosi studi suggeriscono che circa il 50% di tale variabilità è imputabile ad un polimorfismo inserzione/delezione (I/D - rs4340) che determina cambiamenti a livello metabolico in grado di influenzare diversi processi fisiologici, come la regolazione della risposta pressoria in risposta all'assunzione del sale con l'alimentazione.

METABOLISMO DEI LIPIDI

Il metabolismo dei grassi o lipidi è uno dei determinanti più importanti del nostro stato di salute. Per una corretta azione preventiva è importante valutare sia l'aspetto ematochimico (colesterolo, trigliceridi, LDL, HDL ecc) sia quello riguardante la variabilità genetica individuale che può predisporre, in relazione ad una alimentazione e ad uno stile di vita scorretto, ad un incremento del rischio di sviluppare aterosclerosi e, di conseguenza, patologie cardiovascolari.

Il gene APOA5 codifica per l'apolipoproteina A5, proteina componente di diverse lipoproteine VLDL, HDL, chilomicroni. APOA5 svolge un ruolo importante nella regolazione dei livelli plasmatici dei trigliceridi, un importante fattore di rischio per la malattia coronarica. Gli studi disponibili mostrano che APOA5 modula il rischio di obesità e di sviluppo di sindrome metabolica.

Il gene APOE codifica per l'Apolipoproteina E, una proteina di trasporto che svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico, intervenendo nel processo di assunzione dalla circolazione delle proteine ricche in triacilgliceroli e prendendo parte al trasporto diretto ed inverso del colesterolo dalle cellule. La combinazione dei polimorfismi rs429358 e rs7412 determina la formazione di proteine diverse dal punto di vista conformazionale E2, E3 ed E4, che influenzano il metabolismo lipidico.

La proteina codificata dal gene CETP è coinvolta nel metabolismo delle HDL. La sua funzione è quella di trasferire gli esteri del colesterolo dalle HDL ad altre lipoproteine (VLDL e LDL) determinandone la riduzione dei livelli plasmatici.

La lipoprotein lipasi (LPL) è un enzima coinvolto nella captazione e nel trasporto degli acidi grassi e delle lipoproteine del colesterolo. È un enzima idrosolubile che idrolizza i trigliceridi nelle lipoproteine, come quelli presenti nei chilomicroni e nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), in acidi grassi liberi e una molecola di monoacilglicerolo. È anche coinvolta nell'assorbimento cellulare delle lipoproteine ricche di colesterolo e degli acidi grassi liberi.

METILAZIONE

La metilazione è una reazione biochimica nella quale si ha il trasferimento di un gruppo metile da una molecola ad un'altra. Questo processo è molto importante per la salute in quanto regola l'attività di molti enzimi (es. enzimi disintossicanti del fegato), alcuni neurotrasmettitori (es. serotonina) oppure alcune aree del DNA garantendo la corretta regolazione dell'espressione genica. Il ciclo di metilazione può essere rallentato o per cause genetiche oppure per la carenza nutrizionale di alcuni cofattori enzimatici (acido folico e vitamina B12) indispensabili per questo processo biochimico. Se la metilazione risulta rallentata a livello ematico si forma un metabolita che può essere tossico, l'omocisteina, il cui incremento è correlato a numerose patologie di tipo cardiovascolare.

La metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) è un enzima coinvolto nel processo di metilazione, in particolare nella regolazione dei livelli plasmatici di acido folico (Vitamina B9). La vitamina B9 è fondamentale nella prevenzione di alcune malformazioni neonatali a carico del sistema nervoso (spina bifida). Una corretta introduzione dietetica di acido folico contribuisce anche a prevenire altre situazioni di rischio per la salute, ad esempio regolando i livelli ematici dell'aminoacido omocisteina, la cui elevazione risulta associata al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

OSSIDAZIONE LIPIDICA

Con specifico riferimento alla formazione della placca aterosclerotica, numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) è condizione essenziale perché esse attraversino la membrana endoteliale e si accumulino negli spazi sub-endoteliali: l'attraversamento dell'endotelio è infatti "consentito" prevalentemente alle LDL ossidate. L'accumulo delle LDL ossidate nei macrofagi, richiamati in loco dall'insulto endoteliale, permette la fase successiva del processo aterogenico (infiammazione locale) grazie al quale il processo si alimenta, consentendo l'accrescimento della placca e la conseguente occlusione del lume vascolare, presupposto allo sviluppo di patologie cardiovascolari quali ictus e infarto.

La Paraossonasi-1 (PON1) è un enzima antiossidante che controlla il livello di ossidazione delle lipoproteine plasmatiche. Studi recenti dell'attività di PON1 hanno dimostrato che persone con una bassa attività del PON1 sono più esposti agli eventi cardiovascolari, così come il livello di PON1 potrebbe rappresentare un target potenziale per la prevenzione delle malattie coronariche (CHD).

INFIAMMAZIONE

L'infiammazione è uno dei principali meccanismi di difesa dell'organismo in grado di proteggere da una serie di eventi che possono minacciare la salute (agenti fisici, chimici e biologici). Per fare questo vengono attivate delle cellule specifiche del sistema immunitario (es. leucociti, macrofagi, plasmacellule) che producono sostanze (principalmente citochine) che regolano, attivando o reprimendo, il processo infiammatorio. La presenza di varianti genetiche che modificano l'attività delle citochine può determinare una diversa risposta allo stimolo infiammatorio che, in associazione con il processo di ossidazione lipidica, aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

L'interleuchina 10 (IL-10) è una citochina antinfiammatoria secreta da alcune cellule immunitarie per modulare l'infiammazione.

La citochina pro-infiammatoria Interleuchina-1 (IL-1) è considerata uno dei principali mediatori coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche.

L'IL-6 è una citochina pro-infiammatoria coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria sia acuta che cronica e nella modulazione delle risposte immunitarie specifiche.

Il fattore tumorale di necrosi alfa (TNF-A) è una citochina pro-infiammatoria prodotta principalmente dai macrofagi e coinvolta nell'infiammazione sistemica. È membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione infiammatoria nella fase acuta.

GLOSSARIO

BASI AZOTATE: sono gli elementi base del DNA, le “lettere” che ne compongono la catena: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Timina (T).

DNA (acido deossiribonucleico): è la molecola presente nel nucleo della cellula che costituisce il patrimonio genetico, formata dalla successione delle 4 basi nucleotidiche. Nel DNA sono contenute le informazioni che consentono alle cellule di svolgere le funzioni vitali.

ENZIMA: proteina capace di catalizzare lo svolgimento di una reazione biochimica.

GENE: unità funzionale del DNA che codifica per una proteina.

GENOMA: totalità del materiale genetico di un organismo.

GENOTIPO: corredo genetico di un individuo, cioè l'insieme dei geni (unità funzionali) contenuti nel DNA.

POLIMORFISMO: variante del DNA che consiste nella sostituzione di una o più basi azotate con basi differenti. Per esempio, la sostituzione di Adenina (A) con Citosina (C).

PROTEINA: composto organico, costituito d'assemblaggio di unità funzionali chiamate aminoacidi. Le proteine costituiscono le basi del materiale di costruzione delle cellule e vengono sintetizzate per mezzo delle informazioni contenute nei geni. Possiedono inoltre la funzione di regolare o favorire le reazioni biochimiche nelle cellule: queste proteine vengono chiamate enzimi.

SNP: polimorfismo a singolo nucleotide, che comporta perciò la sostituzione di una sola base azotata.

VARIANTE: sinonimo di polimorfismo.

BIBLIOGRAFIA

ACE

- # Zhang et al. Hypertens Res. 2006 Oct;29(10):751-8.
- # Lely et al. Journal of Hypertension 2010, Vol 28 No 12.
- # Zhang et al. Cardiol Res. 2010 Dec;1(1):8-14. doi: 10.4021/cr108e.

APOA5

- # Jasim et al. Front Genet. 2018; 9: 112.
- # Corella et al. J Mol Med 2007 Feb;85(2):119-28.
- # De Caterina et al. Atherosclerosis. 2011 Feb;214(2):397-405.
- # Wang et al. Hum Mol Genet. 2008 17(18):2894-2899.

APOE

- # Utterman et al. Am J Hum Genet. 1980 May;32(3):339-47.
- # Bennet et al. JAMA. 2007;298(11):1300-1311

CETP

- # Thompson et al. JAMA. 2008 Jun 18;299(23):2777-88. doi: 10.1001/jama.299.23.2777.
- # van Acker et al. Atherosclerosis. 2008 Sep;200(1):161-7.
- # Boekholdt et al (2005). Circulation 111, 278-287.

IL-10

- # Turner et al. Eur J Immunogenet. 1997;24:1-8.
- # Wang et al. Prostate. 2009 Jun 1;69(8):874-85.

IL-1B

- # Pociot et al. Eur J Clin Invest. 1992 Jun;22(6):396-402.
- # Tsimikas et al. JACC Vol. 63, No. 17, 2014 May 6, 1724-34

IL-6

- # Sawczenko et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Sep 13;102(37):13260-5.
- # Fishman et al. J Clin Invest. 1998 Oct 1;102(7):1369-76.

LPL

- # Willer et al. Nat Genet. 2008 Feb;40(2):161-9.
- # Teslovich et al. Nature. 2010 Aug 5;466(7307):707-13.
- # Sagoo et al. (2008) Am J Epidemiol. Dec 1;168(11):1233-46. Epub 2008 Oct 15.
- # Holmer et al. Cardiovasc Res. 2000; 47 (4): 806-12.

MTHFR

- # De Bree et al. Am J Clin Nutr 2003; 77:687-93.
- # Frosst et al. Nat Genet 1995; 10(1):111-3.
- # Bethke et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 May;17(5):1195-202.
- # Wald et al. (2002) BMJ Nov 23;325(7374):1202.

PON1

- # Costa et al. Toxicology. 2013 May 10; 307: 115-122.
- # You et al. DNA Cell Biol. 2013 May;32(5):252-9. doi: 10.1089/dna.2012.1961.
- # Bhattacharyya et al. JAMA. 2008 Mar 19;299(11):1265-76. doi: 10.1001/jama.299.11.1265.

TNF-A

- # Wilson et al. Immunol 94 (1997), pp. 3195-3199.
- # Antonicelli et al. Coron Artery Dis. 2005 Dec;16(8):489-93.