

ELENCO TEST DISPONIBILI

CYP1A2

Codifica per un enzima del citocromo P450 epatico che ha una funzione fondamentale nel metabolismo di numerosissime sostanze sia endogene che esogene. Il polimorfismo -163 C/A influenza l'attività dell'enzima. Gli individui A/A sono metabolizzatori 'rapidi', mentre i portatori dell'allele C (C/C o A/C) sono metabolizzatori 'lenti'. Questi ultimi hanno un rischio più elevato di infarto del miocardio e ipertensione, che è però correlato al consumo di caffeina: l'aumento di rischio non si osserva se si modera l'assunzione di tale sostanza.

[HTTPS://WWW.PHARMGKB.ORG/GENE/PA27093#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=32](https://www.pharmgkb.org/gene/PA27093#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=32)

CYP2C19

Codifica per un enzima del citocromo P450 epatico che ha una funzione fondamentale nel metabolismo e nell'attivazione di alcuni ormoni e diversi farmaci, tra cui antiepilettici, antidepressivi, anticoagulanti e inibitori della pompa protonica. Vari polimorfismi ricadono in questo gene, ma due in particolare sono quelli più studiati per il loro significativo impatto sull'attività enzimatica. Il polimorfismo in posizione 19154 è caratterizzato dalla sostituzione di una G con una A; in particolare gli individui A/A e A/G sono definiti "lenti" metabolizzatori.

Il polimorfismo in posizione -806 è caratterizzato dalla sostituzione di una C con una T; in particolare i soggetti portatori dell'allele T sono definiti "ultra" metabolizzatori.

[HTTPS://WWW.PHARMGKB.ORG/GENE/PA124#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=32](https://www.pharmgkb.org/gene/PA124#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=32)

CYP2C9

Codifica per un enzima del citocromo P450 epatico che ha una funzione fondamentale nel metabolismo di diversi farmaci. A seconda delle varianti, gli individui possono metabolizzare un farmaco specifico in modo significativamente differente. Il polimorfismo 1075 A/C è caratterizzato dalla sostituzione di una A con una C; in particolare i soggetti portatori dell'allele C (genotipi A/C e C/C) mostrano una riduzione nel metabolismo di alcuni farmaci.

Il polimorfismo in posizione 430 è caratterizzato dalla sostituzione di una C con una T; in particolare i soggetti C/T e T/T sono definiti "lenti" metabolizzatori.

[HTTPS://WWW.PHARMGKB.ORG/GENE/PA126#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=31](https://www.pharmgkb.org/gene/PA126#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=31)

CYP2D6

Codifica per un enzima del citocromo P450 epatico che ha una funzione fondamentale nel metabolismo di diversi farmaci, tra cui antiepilettici, antidepressivi e anticoagulanti. Il polimorfismo rs3892097 è quello che influenza principalmente l'attività enzimatica. La sostituzione G>A determina la formazione anomala di un mRNA non funzionante, che di conseguenza determinerà la sintesi di un enzima non funzionale. I soggetti con genotipo A/A rientrano nella categoria dei "lenti" metabolizzatori.

[HTTPS://WWW.PHARMGKB.ORG/GENE/PA128#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=31](https://www.pharmgkb.org/gene/PA128#TABVIEW=TAB1&SUBTAB=31)

DHB

DPYD 1905+1

DPYD 2846

DRD2/ANKK1 3'

DRD2/ANKK1 K713E

ESRI

ESR1 codifica per il più importante recettore estrogenico (ER α) che agisce sul tessuto osseo. Sono stati identificati due importanti polimorfismi per questo gene, localizzati a livello dell'introne 1: la sostituzione di una T con una C in posizione -397 e la sostituzione di una A con una G in posizione -351. Questi due polimorfismi sono molto vicini e definiscono 4 'aplotipi' (TA, CG, CA e TG) associati al rischio di fratture osteoporotiche nelle donne.

L'aplotipo TA (cioè T al sito -397 e A al sito -351) è associato a una disfunzione recettoriale con ridotta risposta agli estrogeni endogeni, una densità ossea più bassa e un maggiore rischio di osteoporosi e di frattura nelle donne; si osserva un effetto dipendente dal numero di aplotipi TA presenti nel soggetto in esame. L'aplotipo CG (cioè C al sito -397 e G al sito -351) conferisce protezione, nelle donne, verso l'osteoporosi e le fratture.

HARSLOF ET AL, 2010 CALCIF TISSUE INT

F2

F5

FSHR

Recettore dell'ormone follicolo stimolante. Due variazioni a singolo nucleotide di questo gene sono associate alla risposta ovarica alla stimolazione ormonale.

FSHR 2149

FTO

Il gene FTO, o "gene della massa grassa", deve il suo nome proprio all'associazione che alcune sue varianti hanno mostrato con l'accumulo di massa grassa. La sua funzione non è ancora stata completamente chiarita, ma il polimorfismo rs9939609 (sostituzione di una T con una A), presente in un introne di questo gene, ha mostrato un'associazione significativa con BMI e obesità in relazione a una dieta a basso contenuto di carboidrati. In particolare, gli individui con genotipo A/A presentano un rischio 3 volte maggiore di obesità in presenza di una dieta a basso contenuto di carboidrati. Questa predisposizione a obesità e accumulo di massa grassa, nei soggetti con genotipo A/A, può essere efficacemente contrastata, oltre che da una dieta high-carb e/o low-fat, anche da una regolare attività fisica.

SONESTEDT ET AL, 2009 AM J CLIN NUTR

GCK

Questo gene codifica per una glucochinasi che catalizza la fosforilazione del glucosio nel primo step del metabolismo di questo zucchero, per il suo utilizzo negli epatociti e nelle cellule beta del pancreas. Nel pancreas la glucochinasi svolge un ruolo di primaria importanza per il controllo del rilascio di insulina e, pertanto, mutazioni in questo gene sono associate a iperinsulinemia e diabete. Il polimorfismo -30 G/A di questo gene è associato a iperglicemia e a diabete di tipo 2; in particolare, gli individui portatori dell'allele A sono maggiormente a rischio di diabete, dato che questa mutazione ha un significativo impatto sul funzionamento delle cellule beta pancreatiche.

VAXILLAIRE ET AL, 2008 DIABETES

GSTM1

È un enzima della famiglia delle glutatione-transferasi, fondamentali per lo smaltimento di metaboliti tossici. Circa il 50% della popolazione presenta una delezione di entrambi gli alleli del gene che lo codifica e quindi l'enzima GSTM1 è del tutto assente. Nei soggetti omozigoti per la delezione del gene è particolarmente importante l'assunzione della corretta quantità di vitamina C per evitare una carenza di acido ascorbico nel siero.

GSTT1

La GSTT1 è un altro enzima del gruppo delle glutatione-transferasi coinvolto nel metabolismo di composti esogeni ed endogeni tossici. Anche in questo caso una parte rilevante della popolazione (circa il 38%) presenta genotipo "nullo". La mancanza di entrambi i geni (GSTM1 e GSTT1) espone maggiormente ai rischi di accumulare prodotti dannosi al metabolismo cellulare.

HTTLPR

IL1B

L'interleuchina-1beta regola la produzione di vari mediatori dell'infiammazione coinvolti nei processi di aterosclerosi. È stata evidenziata un'associazione tra il polimorfismo 6054 C>T e il rischio di sviluppare la "sindrome metabolica" (ipertensione, dislipidemia, intolleranza al glucosio, obesità). I portatori dell'allele C (sia C/C che C/T), che hanno bassi livelli di acidi grassi polinsaturi, hanno mostrato un maggiore rischio di sviluppare tale condizione rispetto ai soggetti T/T

IL-6

Gli adipociti bianchi maturi, specialmente quelli del tessuto adiposo viscerale, possono secernere interleuchina-6, una citochina fortemente coinvolta nella formazione degli ateromi, e quindi nell'insorgenza di dislipidemia e ipertensione. Elevati livelli di IL-6 nel plasma sono associati a un maggior rischio di infarto. Nel promotore del gene è presente il polimorfismo -174 G/C. I portatori dell'allele C sono più a rischio di iperglicemia e diabete di tipo 2.

VAXILLAIRE ET AL, 2008 DIABETES

LCT

L'enzima lattasi è necessario per la digestione del lattosio. Questo zucchero, infatti, non può essere assorbito come tale dalla parete intestinale ma deve essere scisso nei due zuccheri semplici glucosio e galattosio. La capacità di produrre lattasi, e quindi di digerire il lattosio, viene persa dalla maggioranza degli individui dopo i primi anni di vita. La frequenza di coloro che producono la lattasi anche in età adulta (soggetti 'Lattasi-

Persistenti') varia molto tra le diverse popolazioni. In quelle dell'Europa settentrionale è molto alta (ca. 100%), mentre nella maggior parte delle popolazioni asiatiche e africane è ca. 0%. La popolazione italiana presenta frequenze intermedie tra questi due estremi con una percentuale più elevata di soggetti 'Lattasi-Persistenti' nelle regioni del nord. La presenza/assenza di Lattasi è dovuta a un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) che si trova a monte del gene della Lattasi (-13910 C/T). La presenza di almeno una copia dell'allele T (individui C/T e T/T) garantisce la produzione di lattasi anche in età adulta. Viceversa i soggetti omozigoti C/C non producono lattasi, essi sono quindi 'intolleranti' al lattosio. La quantità di lattosio tollerata da questi soggetti è molto variabile. Tale variabilità è dovuta a diversi fattori quali quantità e tipo di flora batterica intestinale, eventuale presenza di stati infiammatori dell'intestino, situazioni di stress, ecc.

SCHIRRU ET AL, 2007 EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION

MTHFR

Enzima coinvolto nel metabolismo dell'omocisteina, molecola che, se presente in dosi elevate nel sangue, può avere effetti dannosi. La variazione 677 C/T (Ala222Val) è associata a una variabilità dell'attività enzimatica. In particolare, l'enzima prodotto dalla variante 677 T (Val) ha un'attività ridotta. Tale riduzione si osserva nei soggetti eterozigoti C/T (Ala/Val) e, in maniera più marcata, negli omozigoti T/T (Val/Val). Gli individui omozigoti T/T hanno la tendenza ad avere livelli più alti di omocisteina nel sangue. Quest'ultima caratteristica è associata a malattia cardiovascolare, osteoporosi e sarcopenia. Ma l'aumento di rischio per i portatori dell'allele T (gli omozigoti T/T e gli eterozigoti C/T) può essere fortemente ridotto arricchendo la dieta con frutta e verdura (in particolare crucifere) ed, eventualmente, integrandola con acido folico. Polimorfismi in geni che codificano per altri enzimi della stessa via metabolica (ad esempio, MTR e MTRR) sono associati a variazione dei livelli di omocisteina. Inoltre, possono ridurre o accentuare gli effetti della variante MTHFR 677 T.

SHARP AND LITTLE, 2004 AM J EPIDEMIOLOG

MTR

Questo enzima catalizza la metilazione dell'omocisteina trasformandola in metionina. La metionina è richiesta per la produzione di S-adenosilmetionina che, a sua volta, è necessaria per il metabolismo dell'acido folico. La Vitamina B12 è un cofattore nel meccanismo di metilazione. Il polimorfismo A2756G è associato ai livelli di omocisteina plasmatica, in particolare si osserva un aumento negli omozigoti A/A.

SHARP AND LITTLE, 2004 AM J EPIDEMIOLOG

MTRR

È un altro importante enzima coinvolto nel metabolismo dell'omocisteina. Un polimorfismo comune nel gene MTRR è la sostituzione A66G. Il genotipo G/G è associato ad un leggero ma significativo aumento dei livelli omocisteina.

GAUGHAN ET AL, 2002 ATHEROSCLEROSIS

OPG o TNFRSF11B

OPG è una proteina solubile prodotta dagli osteoblasti che inibisce la differenziazione e l'attività degli osteoclasti antagonizzando il legame di RANK-L con RANK, con effetti di protezione sull'osso. Perciò l'attività osteoclastica, che è aumentata nell'osteoporosi, dipende dal rapporto RANK-L/OPG: quando RANK-L è in eccesso, prevale il riassorbimento osseo, quando invece prevale OPG, lo stesso processo è rallentato. Il polimorfismo analizzato in posizione 1181 riguarda la sostituzione di una G con una C. I soggetti con genotipo G/G risultano avere una densità ossea ridotta e quindi presentano un rischio maggiore di sviluppare l'osteoporosi.

LEE ET AL, 2010 MOL BIOL REP

OPMRI

PPAR gamma

Il PPAR γ è un recettore nucleare espresso esclusivamente nel tessuto adiposo, dove regola la differenziazione adipocitaria, il metabolismo lipidico e la sensibilità insulinica. Il polimorfismo C/G (Pro12Ala), presente nella regione codificante, identifica tre genotipi: gli individui C/C (Pro/Pro) (che sono anche i più numerosi) sono maggiormente predisposti allo sviluppo del diabete di tipo 2 specialmente in presenza di una dieta con un alto rapporto acidi grassi polinsaturi/saturi e per questo devono essere particolarmente attenti nel mantenere un indice glicemico entro valori non 'a rischio'.

RANK-L

RANK-L è una proteina prodotta dalle cellule stromali midollari e dagli osteoblasti a seguito di svariati stimoli. RANK-L si lega al recettore RANK espresso sia sulle cellule progenitrici degli osteoclasti, sia sugli osteoclasti maturi. In seguito a questo legame, gli osteoclasti rimuovono il calcio e il fosforo dall'osso durante il riassorbimento osseo, così i livelli di calcio e fosfato nel sangue rimangono costanti. Il polimorfismo in posizione -290 consiste in una sostituzione di una T con una C. Gli omozigoti CC presentano una densità ossea più bassa, risultando più a rischio di osteoporosi.

MOHAMED ET AL, 2016 GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS

SOD2

SOD2 codifica per un enzima mitocondriale essenziale per l'inattivazione dei radicali liberi generati dal processo di respirazione cellulare. Il polimorfismo Val16Ala influenza la distribuzione intracellulare dell'enzima, prevenendone l'ingresso nei mitocondri. L'allele T (Val) è associato a

una diminuzione dell'attività enzimatica e, dunque, a un aumento dello stress ossidativo; per gli omozigoti T/T (Val/Val) è quindi necessario potenziare i meccanismi anti-ossidanti attraverso la dieta e l'uso di specifici integratori.

SUTTON ET AL, 2005 PHARMACOGENETICS AND GENOMICS

TNF α

È una citochina pro-infiammatoria pleiotropica e importante mediatore della risposta infiammatoria sia acuta che cronica. La sua concentrazione aumenta durante i danni vascolari dovuti alla formazione di trombi. TNF α stimola le cellule endoteliali danneggiate a produrre molecole di adesione, comportandosi quindi come fattore aterogenico. È una delle principali citochine prodotte (anche) dal tessuto adiposo in risposta al consumo di zuccheri e grassi saturi. Elevati livelli di questa citochina favoriscono l'obesità e l'insulino-resistenza. Il polimorfismo -308 G/A è associato a una variazione del livello di proteina, con aumento nei portatori dell'allele A, decisamente più marcato negli omozigoti A/A. I soggetti portatori dell'allele A (genotipi A/A e A/G) mostrano un rischio maggiore di patologie cardiovascolari.

ANTONICELLI ET AL, 2005 CORONARY ARTERY DISEASE

TCF7L2

Questo gene codifica per una proteina implicata nell'omeostasi del glucosio ematico. Un polimorfismo C/T, localizzato in un introne del gene, è associato a diabete di tipo 2. È stato osservato che i soggetti portatori di almeno una copia dell'allele T presentano un aumentato rischio di manifestare diabete di tipo 2 e iperglicemia.

VAXILLAIRE ET AL, 2008 DIABETES

TP53

È un fattore di trascrizione ubiquitario implicato in numerose patologie tra cui obesità, insulino-resistenza, diabete e alterazioni del rimodellamento osseo. Il polimorfismo Arg72Pro ha mostrato un'associazione con la sarcopenia: gli omozigoti Arg/Arg sono più a rischio di manifestare la patologia.

VDR

Il gene del recettore della vitamina D (VDR) è coinvolto nell'omeostasi del calcio e nella mineralizzazione dell'osso, con un'implicazione nell'assorbimento del calcio. La Vitamina D promuove l'assorbimento intestinale e renale del calcio ed è indispensabile per lo sviluppo e il mantenimento della massa ossea. Il polimorfismo TaqI, localizzato nell'esone 9 del gene, consiste in una variazione nucleotidica T>C in posizione 352. Questa mutazione è stata associata a una compromissione del metabolismo della vitamina D e a un aumento del turnover delle cellule ossee con conseguente aumento del rischio di osteoporosi, soprattutto nei soggetti con genotipo C/C. Variazioni della dieta riguardo alla quantità di vitamina D e di calcio e un corretto stile di vita (attività fisica) possono compensare la presenza di varianti che influenzano l'assorbimento del calcio e la struttura ossea.

SHEEHAN ET AL, 2001 IR J MED SCI

ACE

Questo gene codifica per l'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II, un vasocostrittore che controlla la pressione ematica. In particolare, il polimorfismo ACE I/D è stato studiato in relazione alla performance sportiva in diverse popolazioni. L'allele I (inserzione di 287 basi) è associato ad una bassa attività enzimatica e ad un miglioramento delle performance in attività sportive di resistenza. L'allele D (selezione di 287 basi) è associato ad un'elevata attività enzimatica e ad un miglioramento delle prestazioni in attività sportive di potenza.

MA ET AL, 2013 PLOS ONE

ACTN3

Questo gene codifica per l' α -actina-3 ed è espresso quasi esclusivamente nelle fibre muscolari di tipo II che sono responsabili di una rapida contrazione muscolare durante un'attività di "potenza". Il polimorfismo 1826 C/T, determina due varianti di questa proteina che possono influenzare la performance sportiva.

In particolare, l'allele C in omozigosi (C/C) o eterozigosi (C/T) è associato a una migliore performance muscolare in relazione a un'attività sportiva di "potenza", mentre l'allele T in omozigosi (T/T) è associato a un miglior rendimento in relazione a un allenamento di "resistenza".

MA ET AL, 2013 PLOS ONE

COL1A1

Uno dei due principali geni responsabili della sintesi del collagene, il costituente più abbondante della matrice ossea e dei tendini e legamenti. Nell'introne 1 del gene è presente un polimorfismo G/T che in diversi studi è risultato essere associato a una predisposizione alla rottura del legamento crociato, dislocazione della spalla e tendinopatia di Achille. In particolare, gli sportivi con genotipo T/T sembrano essere protetti verso il rischio di rotture di legamenti e tendinopatie.

COLLINS ET AL, 2010 BR J SPORTS MED