



Rev.00 - 01/10/2019

IL TEST GENETICO CARDIONEXT®

Il test si basa sull'analisi mediante tecnica Next Generation Sequencing (NGS) di 50 polimorfismi genetici, localizzati su 38 geni, che sono associati ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari, allo scopo di determinare dei profili di rischio individuali finalizzati al trattamento personalizzato ed alla prevenzione precoce di queste malattie.

L'obiettivo di CardioNEXT® è quello di fornire informazioni sulla predisposizione all'aumento di patologie cardiovascolari. L'insorgenza delle malattie cardiovascolari è indotta da diversi fattori come l'alimentazione e lo stile di vita e la genetica che gioca un ruolo molto importante.

Essere a conoscenza delle predisposizioni genetiche per lo sviluppo di tali patologie permette di intraprendere delle misure preventive e correttive in modo da poter anticipare ed in alcuni casi evitare la manifestazione patologica.

Il test analizza le varianti correlate in letteratura all'aumento del rischio cardiovascolare.

Si sottolinea, tuttavia, che il numero delle varianti in studio per ogni test è soggetto a variazione in relazione alle quotidiane scoperte della comunità scientifica.

ATEROSCLEROSI E METABOLISMO DEI LIPIDI

Una delle principali cause dell'insorgere delle malattie cardiovascolari è l'arteriosclerosi: gli strati interni delle pareti delle arterie diventano spessi e irregolari a causa di depositi di lipidi e colesterolo. L'ispessimento porta ad una diminuzione del flusso sanguigno. Su questi vasi, ma anche in assenza di un ispessimento significativo, meccanismi biologici la cui causa prima non è nota possono provocare la formazione di un trombo che, ostacolando completamente il flusso sanguigno provoca un danno permanente all'organo irrorato da quel vaso: cuore o cervello. L'arteriosclerosi è una patologia generalizzata che può coinvolgere le arterie in diverse aree dell'organismo: conduce all'infarto se è localizzata a livello cardiaco, all'ictus se localizzata a livello cerebrale.

Apolipoproteina A1 (APOA1): polimorfismo -75 G>A

Costituisce il maggiore componente proteico delle lipoproteine ad alta densità (HDL), il cosiddetto colesterolo buono. Poiché APOA1 esercita un ruolo importante nel trasporto inverso del colesterolo, bassi livelli sierici di APOA1/HDL rappresentano un ben conosciuto fattore di rischio di patologie delle arterie coronariche (CAD).

Presenza allele G (GA o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare.

Apolipoproteina B (Apo B): mutazione R3500Q

È un costituente fondamentale delle proteine a bassa e molto bassa densità coinvolte nel metabolismo del colesterolo all'interno del complesso LDL. È per questo motivo che è considerata un ottimo indicatore del rischio cardiovascolare. Presenza allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Apolipoproteina C3 (APOC3): polimorfismi C3175G e T3206G

L'Apolipoproteina C3 (APOC3) esercita un ruolo importante nel metabolismo dei lipidi, inibendo il metabolismo del triacil-glicerolo ad opera dell'enzima lipoproteina-lipasi, con conseguente incremento del livello di trigliceridi (ipertrigliceridemia).

Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumentato rischio per ipertrigliceridemia.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

Apolipoproteina E (APO E): genotipizzazione alleli E2, E3, E4

Il gene APOE, è situato sul cromosoma 19 e codifica per l'apolipoproteina E (APOE), una proteina plasmatica, coinvolta nel trasporto del colesterolo, che si lega alla proteina amiloide. Sono presenti tre isoforme (conformazioni strutturali diverse della stessa proteina) di ApoE: ApoE2, ApoE3 e ApoE4 che sono i prodotti di 3 forme alleliche diverse (E2, E3, E4). È noto da tempo che elevati livelli di colesterolo costituiscono uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. In particolare non solo il livello di colesterolo totale ma anche i livelli relativi di HDL, LDL e trigliceridi rivestono notevole importanza nella patogenesi delle malattie vascolari. L'APOE è stato uno dei primi marcatori genetici ad essere studiati come fattore di rischio per l'infarto del miocardio. E2/E4, E3/E4 o E4/E4 = aumento del rischio cardiovascolare

Cholesterol ester transfer protein (CETP): polimorfismi G279A e G1533A

Il CETP è coinvolto nel metabolismo dei lipidi, mediando lo scambio di lipidi tra lipoproteine mediante il trasferimento di esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine ricche di trigliceridi, con conseguente riduzione dei livelli di HDL. Ridotti livelli di HDL sono associati ad un rischio aumentato di patologie cardiovascolari

(G279A) Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue.

(G1533A) Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue.

Gap junction protein alpha 4 (connessina 37): variante Pro319Ser

La Connessina 37 (CX37) costituisce un importante fattore molecolare coinvolto nello sviluppo dei vasi arteriosclerotici. La CX37 è espressa nelle cellule endoteliali ed è codificata dal gene GJA4.

TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Idrossi-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR): polimorfismo -911 C-A

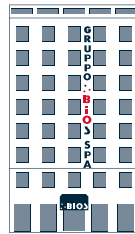
L'idrossi-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR) è un gene che codifica per l'omonima proteina. Questa è un enzima fondamentale per la sintesi del colesterolo.

Si è già ricordato precedentemente che elevati livelli di colesterolo sono un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, poiché predispongono alla formazione delle lesioni aterosclerotiche. È interessante notare che data la sua posizione strategica nella catena biosintetica che porta alla sintesi di colesterolo, l'HMGCR è anche il target farmacologico delle statine, una famiglia di farmaci che agisce abbassando i livelli di colesterolo. Questo effetto viene ottenuto inibendo l'azione enzimatica svolta dall'HMGCR. Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Lipoproteina lipasi (LPL): polimorfismo C1595G

La lipoproteina lipasi (LPL) è un enzima, coinvolto nel metabolismo dei trigliceridi, sintetizzato dalle cellule del tessuto adiposo e muscolare e, dopo essere secreto, è trasportato sull'endotelio dei capillari. Una maggiore attività del LPL è correlata con bassi livelli di trigliceridi nel sangue con relativo effetto protettivo delle arterie. In letteratura il polimorfismo S447 sembra avere un ruolo benefico in quanto è stato associato ad un minor rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari, ridotta pressione arteriosa e bassi livelli di trigliceridi, ma il polimorfismo 447X è invece associato a ipertrofia ventricolare e numerosi altri fattori di rischio cardiovascolare.

Presenza allele G (GC o GG)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

Metalloproteinasi di matrice 3 (MMP3): polimorfismo promotore -1171 5A>6A

Le Metalloproteinasi sono una famiglia di enzimi importanti nel processo di rimodellamento della matrice extracellulare e nell'irrigidimento età-dipendente delle arterie, e quindi coinvolte nell'eziologia aterosclerotica e in particolare nell'evoluzione delle placche.

Le placche aterosclerotiche sono costituite da due componenti principali: un tessuto ricco di lipidi e uno sclerotico ricco di collagene. Le placche sclerotiche sono da considerarsi meno a rischio in quanto sono le più stabili; al contrario la componente "molle" ateromatosa dà instabilità alla placca e la rende più friabile e quindi più a rischio d'eventi trombotici. In questi meccanismi è stato ampiamente dimostrato il ruolo delle Metalloproteinasi, in quanto enzimi deputati alla riorganizzazione delle placche stesse. Per questo polimorfismo, gli esperti suggeriscono che il genotipo ottimale sia una eterozigosi per gli alleli (5A/6A).

6A/6A= possibile fattore di rischio per stenosi arteriosa

Ossido sintetasi endoteliale (eNOS): polimorfismi -786 T>C, Glu298Asp e VNTR introne 4

Nel sistema vascolare, l'ossido nitrico (NO) esercita un ruolo importante producendo vasodilatazione, regolando il flusso sanguigno e la pressione arteriosa, e conferendo tromboresistenza e proprietà protettive all'endotelio dei vasi sanguigni. La vasodilatazione endotelio-dipendente è mediata dal rilascio di NO prodotto dall'ossido sintetasi endoteliale (eNOS). La mancanza di effetti NO-mediati può inoltre predisporre allo sviluppo di arteriosclerosi.

Il polimorfismo -786 T>C della regione promotore del gene codificante ossido sintetasi endoteliale (NOS3) riduce la sintesi di NO endoteliale, suggerendo che i portatori di tale variazione nucleotidica sono predisposti all'insorgenza di patologie coronariche. Ma l'indicazione più importante è data dal fatto che questa riduzione è esacerbata dal fumo di sigaretta.

La variante missense Glu298Asp, presente a livello dell'esone 7 del gene NOS3, agirebbe in sinergia con il polimorfismo della regione promotore, aumentando ulteriormente il rischio di patologie coronariche.

(-786T-C) Presenza allele C (CT o CC) = possibile fattore di rischio cardiovascolare.

(Glu298Asp) TT = possibile fattore di rischio cardiovascolare.

(Ins>Del Introne 4)

Il genotipo A/A (omozigote) è quello di rischio associato alla predisposizione alla disfunzione endoteliale.

Paraonasi 1 (PON1): polimorfismo Gln192Arg

La Paraonasi è una glicoproteina calcio-dipendente, che circola nelle lipoproteine ad alta densità (HDL), in grado di prevenire la perossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e di contrastare pertanto il processo ateromasico.

Presenza dell'allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare. GG= possibile fattore di protezione dal rischio cardiovascolare.

STEROL REGULATORY STEROL REGULATORY ELEMENT BINDING TRANSCRIPTION FACTOR 2 (SREBF2): polimorfismo Gly595Ala

La famiglia delle SREBP ha un ruolo importante nella regolazione del metabolismo cellulare del colesterolo e degli acidi grassi. Un membro di questa famiglia, il SREBF2, esercita un ruolo chiave nell'omeostasi del colesterolo, attivando l'assorbimento di colesterolo plasmatici mediato dal recettore dell'LDL.

Presenza dell'allele C (GC o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare



IL TEST GENETICO CARDIONEXT®

Trombosi

Le trombofilie ereditarie (predisposizione genetica alla trombosi) sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla tendenza a soffrire di episodi trombotici. Si ha un evento trombotico, venoso o arterioso, quando il sangue (anche in piccole quantità) si coagula all'interno di un vaso sanguigno, aderisce alla sua parete e lo ostruisce in maniera parziale o completa, impedendo il flusso del sangue. Il coagulo prende il nome di trombo.

Nella maggior parte dei casi si tratta di difetti o alterazioni di uno o più fattori della coagulazione del sangue. La coagulazione è un processo molto complesso che prevede l'intervento in successione di molti fattori (proteine) diversi.

FATTORE II (Protrombina): variante G20210A 3'UTR

La **protrombina** o **fattore II** della coagulazione svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa in quanto la sua attivazione in trombina porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo.

È stata descritta una **variante genetica** comune nella regione non trascritta al 3' del gene che è associata ad elevati livelli di protrombina funzionale nel plasma e conseguente aumentato rischio di trombosi, specie di tipo venosa.

Presenza allele A (GA o AA) = Possibile aumento di rischio di trombosi

FATTORE V: polimorfismi R506Q, R306T, Y1702C e His1299Arg,

Il fattore V attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina. Se tale proteina è carente il paziente è esposto al rischio di emorragia, in caso contrario il paziente ha un rischio aumentato per eventi trombotici.

(R506Q) Presenza allele A (GA o AA) = possibile predisposizione a ictus e a VTE.

Le altre mutazioni del gene del Fattore V sono, **Y1702C, His1299Arg e R306T** tipiche della popolazione italiana, incrementano di 3-4 volte il rischio di trombosi.

(Y1702C) Presenza dell'allele G (GA o GG)= possibile fattore di rischio di trombosi

(His1299Arg) Presenza dell'allele G (GA o GG)= possibile fattore di rischio di trombosi

(R306T) CC= aumento di rischio di formazione di trombi.

FATTORE XIII: Polimorfismo VAL34LEU (V34L)

Uno stato di omozigosi per un particolare polimorfismo del gene del Fattore XIII (F13A1) è stato associato a un aumento elevato dell'attività di questo enzima. La presenza di tale mutazione in omozigosi, quindi, rappresenterebbe un fattore protettivo contro trombosi venose.

TT= possibile fattore protettivo contro le trombosi venose.

Beta Fibrinogeno (FGB): polimorfismo -455G-A

Un polimorfismo presente nella regione promotore del gene del beta Fibrinogeno (FGB), consistente in una transizione G->A in posizione nucleotidica -455, è associato con livelli plasmatici elevati di Fibrinogeno.

AA= aumento di rischio di formazione di trombi.

Human Platelet Alloantigens (HPA): polimorfismo Leu33Pro

La glicoproteina IIIa (GPIIIa) o Human Platelet Alloantigens (HPA), appartiene alla famiglia delle integrine ed è una proteina di



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

membrana, presente sui trombociti

È stato anche dimostrato che questo polimorfismo è associato ad un aumentato rischio di contrarre determinate patologie cardiache, come l'infarto del miocardio, eventi coronarici acuti e trombosi coronariche.

In terapia con Aspirina, i portatori della mutazione PIA2 o HPA1b necessitano di un dosaggio di 10 volte inferiore rispetto agli individui normali

Presenza allele C (CC o CT) = possibile rischio di patologie cardiache

Inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1): polimorfismo 1 bp Del/Ins 4G/5G

L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (**PAI-1**) rappresenta il principale inibitore del processo di attivazione del plasminogeno nel sangue. È noto che esso contribuisce alla formazione del trombo e, conseguentemente, all'insorgenza e allo sviluppo di patologie cardiovascolari sia acute che croniche..

A livello della regione promotore del gene PAI-1 è presente un polimorfismo del tipo inserzione/delezione di una G (4G/5G). Alcuni studi hanno dimostrato che il genotipo **4G/4G** è associato a livelli plasmatici elevati di PAI-1, con conseguente rischio di malattie coronariche, e nelle donne in gravidanza aumentato rischio di preeclampsia.

IPERTENSIONE

Alcuni geni del sistema renina-angiotensina, un regolatore fondamentale del bilancio idrosalino e della pressione arteriosa dell'organismo umano, sono ritenuti coinvolti in varia misura nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa. L'ipertensione è una patologia che colpisce circa il 30% della popolazione adulta ed è associata a un rischio molto elevato di ictus cerebrale e infarto del miocardio. L'ipertensione è definita una malattia multifattoriale su base poligenica, dipendente cioè dalla complessa interazione tra fattori ambientali e l'attività di diversi geni. Mentre sono stati identificati molti fattori nutrizionali e ambientali che contribuiscono allo sviluppo di ipertensione arteriosa, tra cui ricordiamo l'eccessivo consumo di sale e l'obesità, gli studi molecolari contribuiscono ad identificare anche i soggetti a rischio genetico.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE): polimorfismo I/D

L'enzima Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) gioca un ruolo chiave nella regolazione del tono dei vasi sanguigni, trasformando l'Angiotensina I nel potente vasocostrittore Angiotensina II e inattivando il vasodilatatore bradichinina.

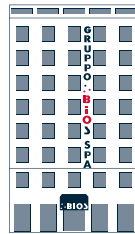
Differenti studi hanno dimostrato come pazienti con genotipo DD avessero una concentrazione doppia dell'enzima rispetto ai pazienti con genotipo II.

DD (Del/Del) = possibile aumento del rischio cardiovascolare

Angiotensinogeno (AGT): variante M235T

Il gene AGT controlla la produzione di angiotensinogeno, una proteina che svolge un ruolo determinante nel sistema renina-angiotensina (RAS), sistema questo che regola la pressione arteriosa e quindi la funzionalità cardiaca. In alcune persone il RAS è iperattivo, provocando quindi problemi al cuore e pressione arteriosa alta.

Presenza allele C (CT o CC) = possibile predisposizione all'ipertensione.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

Recettore adrenergico alfa 2B: mutazione Ins (12G)>Del (9G) Codone 299

I recettori adrenergici alfa2 influenzano il metabolismo energetico attraverso l'inibizione della secrezione di insulina e la lipolisi. Il gene codificato per il recettore adrenergico Alfa2B (ADRA2B) presenta un polimorfismo Ins>Del nel Codone 299.

9G= possibile aumento del rischio cardiovascolare e tendenza aumento di peso

Recettore adrenergico Beta 1 (ADRB1): polimorfismo Gly389Arg

I recettori adrenergici beta 1 sono i principali recettori cardiaci per Norepinefrina ed Epinefrina, che rappresentano il più importante meccanismo mediante il quale il flusso sanguigno è aumentato ad opera del sistema nervoso simpatico.

CC=possibile fattore di rischio cardiovascolare. (Rif. Bibl.).

METABOLISMO E OBESITÀ

L'obesità è una malattia complessa dovuta a fattori genetici, ambientali ed individuali con conseguente alterazione del bilancio energetico ed accumulo eccessivo di tessuto adiposo nell'organismo. Studi su famiglie hanno sempre sostenuto l'ipotesi di un'influenza genetica, responsabile delle cosiddette anomalie metaboliche che faciliterebbero l'insorgenza dell'obesità in presenza di alta disponibilità di alimenti e cronico sedentarismo. L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari.

Recettore adrenergico Beta 2 (ADRB2): polimorfismi Gly16Arg e Gln27Glu

L'allele Arg16 del gene ADRB2 determina un miglioramento della sensibilizzazione del recettore ed è stato associato ad ipertensione.

(G16R) Presenza allele A (GA o AA)= possibile predisposizione ipertensione (Rif. Bibl.).

(Q27E) Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare (Rif. Bibl.).

Recettore adrenergico Beta 3 (ADRB3): polimorfismo Trp64Arg

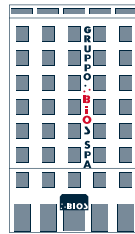
Sulla base del suo ruolo biologico nel metabolismo dei lipidi, si pensa che il recettore adrenergico Beta 3 sia uno dei geni che influenza l'accumulo del grasso nel corpo. Una mutazione missense a livello del codone 64 del gene ADRB3 (variante Arg64) è stata associata con un aumento del body mass index (BMI). (Rif. Bibl.).

Presenza allele C (CT o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare e tendenza all'obesità.

NEUROPEPTIDE Y: polimorfismo Leu7Pro

Il Neuropeptide Y (NPY) esercita un ruolo importante nella regolazione del bilanciamento energetico, mediando la stimolazione all'assunzione di cibo e l'accumulo energetico. Tra le molteplici azioni del NPY vengono anche ricomprese vasocostrizione, regolazione della pressione sanguigna, metabolismo del colesterolo e patogenesi dell'aterosclerosi.

Presenza C= possibile fattore di rischio cardiovascolare e predisposizione all'aumento di peso.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

METABOLISMO DELL'OMOCISTEINA

Negli ultimi anni si vanno accumulando sempre maggiori evidenze scientifiche su come livelli clinicamente aumentati di omocisteina rappresentino un nuovo fattore indipendente di rischio cardiovascolare che si può affiancare agli altri fattori di rischio tradizionali o che può potenziarne gli effetti deleteri sulla parete arteriosa. L'omocisteina sembrerebbe indurre il danno vascolare interferendo con la produzione di acido nitrico da parte dell'endotelio, determinando iperplasia delle cellule muscolari lisce e aumentando la produzione di radicali liberi con conseguente danno ossidativo e perossidazione lipidica (così favorendo la formazione della placca aterosclerotica), nonché interferendo con la funzione piastrinica e incrementando la tendenza alla trombosi. L'iperomocisteinemia riveste, inoltre, importanti implicazioni nella riproduzione umana connesse al momento concezionale (aborti ripetuti), allo stato gravidico (patologie vasculodipendenti quali preeclampsia, difetto di crescita fetale, distacco di placenta) e alla menopausa.

Cistationina Beta Sintetasi (CBS): polimorfismi C699T e T1080C

La CBS è un enzima necessario per convertire l'omocisteina in Cistatione. Tale enzima riduce i livelli di omocisteina.

C699T TT= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari-alta sensibilità all'attività dell'acido folico nell'abbassamento dei livelli di omocisteina

CC=possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari

T1080C CC= possibile fattore di prevenzione per eventi cardiovascolari-alta sensibilità all'attività dell'acido folico nell'abbassamento dei livelli di omocisteina

TT=possibile fattore di rischio per eventi cardiovascolari

Mthfr (Metilentetraidrofolato reduttasi): Polimorfismi C677t e A1298c

La metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è un enzima coinvolto nella trasformazione del 5-10 metilentetraidrofolato in 5 metiltetraidrofolato che serve come donatore di metili per la rimetilazione della omocisteina a metionina tramite l'intervento della vitamina B12.

Presenza allele T (CT o TT) = correlato a bassi livelli di B12 e folati alti livelli di omocisteina

Presenza allele C (AC o CC) = correlato a riduzione di B12 e folati e aumento livelli di omocisteina

Metionina sintetasi gene (MTR): polimorfismo A2756G

Il gene MTR codifica per un enzima che è coinvolto nella conversione dell'omocisteina in metionina. Il polimorfismo A2756G aumenta l'attività di questo enzima, incidendo sui livelli ematici di folato ed omocisteina. Ridotti livelli di omocisteina riducono il rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari.

Presenza allele G (AG o GG) = correlato a aumento omocisteina e riduzione di B12 e folati

Metionina sintetasi reduttasi (MS_MTRR): polimorfismo A66G

La Metionina sintetasi reduttasi è un enzima necessario per la formazione di un derivato della vitamina B12. Tale enzima è indispensabile per mantenere un adeguata quantità di vitamina B12 cellulare, metionina e folato, e per mantenere bassi i livelli di omocisteina. Presenza allele G (AG o GG) = possibile aumento del rischio cardiovascolare.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT[®]

Metionina sintetasi reduttasi (MS_MTRR): polimorfismo A66G

La Metionina sintetasi reduttasi è un enzima necessario per la formazione di un derivato della vitamina B12. Tale enzima è indispensabile per mantenere un'adeguata quantità di vitamina B12 cellulare, metionina e folato, e per mantenere bassi i livelli di omocisteina.

Presenza allele G (AG o GG) = possibile aumento del rischio cardiovascolare

RISPOSTA INFIAMMATORIA

È noto da molti anni che la deposizione di grassi derivati dal colesterolo nella parete dei vasi induce un'attivazione di cellule normalmente presenti in questa zona dei vasi denominati macrofagi. Il macrofago dopo ingestione di questo materiale viene attivato e induce un'anomala risposta infiammatoria nella parete del vaso che col tempo porta alla formazione della placca aterosclerotica e alle alterazioni vasali tipiche dell'aterosclerosi. Quindi componenti e fattori ad attività regolatoria sulla risposta infiammatoria giocano un ruolo importante nello sviluppo e nella manifestazione clinica delle complicanze dell'aterosclerosi, quali l'infarto del miocardio. Lo studio di polimorfismi allelici di geni coinvolti nella risposta infiammatoria ha portato alla messa a punto di un profilo genetico complesso di rischio pro-infiammatorio associato all'infarto del miocardio. Il test si basa sull'analisi di polimorfismi genetici che sono stati trovati associati ad un aumentato rischio di infarto acuto del miocardio

Alfa-1-antichimotripsina (AACT): mutazione -51 G-T

Il gene dell'alfa-1-antichimotripsina (AACT) è situato sul cromosoma 14 e codifica per una proteina chiamata ACT, una molecola che ha attività inibitoria nei confronti di alcuni enzimi specifici ad attività proteasica ed è una proteina dell'infiammazione.

TT = possibile aumento predisposizione per le patologie cerebrovascolari.

Interleuchina-1B (IL-1B): polimorfismo -511 C-T

Il gene dell'interleuchina-1 (IL-1) è situato sul cromosoma 2 dove è presente un aggregato di geni che codifica sia per l'IL-1b, IL-1a che e per il recettore di queste due molecole.

TT = possibile aumento predisposizione per le patologie cerebrovascolari

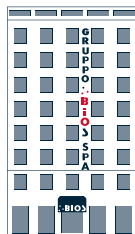
Interleuchina-6 (IL-6): mutazioni G-634C e G-174C

Il gene dell'interleuchina-6 (IL-6) è situato sul cromosoma 7 e codifica per l'omonima proteina. L'IL-6 è una citochina pleiotropica, in grado di svolgere molte funzioni; generalmente ha azione pro-infiammatoria, quindi induce le risposte infiammatorie. L'IL-6 è coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria sia acuta che cronica e nella modulazione delle risposte immunitarie specifiche. È ormai noto che l'infiammazione ha un ruolo principale nella patogenesi dell'aterosclerosi poiché le placche aterosclerotiche e le lesioni associate presentano un infiltrato di cellule immunitarie attivate e una aumentata sintesi di molecole infiammatorie.

Presenza allele C (CG o CC) = possibile fattore di rischio di infarto

Interleuchina-10 (IL-10): mutazione G-1082A

L'interleuchina 10 (IL-10) è un gene situato sul cromosoma 1 e codifica per l'omonima proteina. È una molecola antinfiammatoria.



IL TEST GENETICO CARDIONEXT®

toria ovvero inibisce il rilascio delle citochine pro-infiammatorie durante lo sviluppo delle risposte infiammatorie. Viene secreta dai linfociti T, monociti e macrofagi. Questa molecola regola le risposte infiammatorie ed ha attività immunosoppressiva. Dato che la presenza di una risposta infiammatoria mal controllata promuove le malattie cardiovascolari, l'IL-10, avendo una azione immunosoppressiva, assume un ruolo importante e protettivo nella patogenesi delle malattie cardiocircolatorie. ai non portatori. AA= possibile fattore di rischio cardiovascolare e di patologie infiammatorie.

Interferone gamma (IFN- γ): mutazione +874 T-A

Il gene dell'interferone gamma (IFN- γ) si trova sul cromosoma 12 e codifica per l'omonima proteina. L'IFN- γ è una citochina prodotta dai linfociti T e la sua principale funzione è quella di difendere il nostro organismo da virus e patogeni intracellulari inducendo la risposta immunitaria e potenziando l'azione dei macrofagi. È stato ampiamente dimostrato da vari studi che l'IFN- γ promuove l'aterosclerosi questo gene è un marcatore per il rischio dell'infarto del miocardio. Presenza allele T (TA o TT) = possibile fattore di rischio cardiovascolare e di patologie infiammatorie croniche.

Fattore di necrosi tumorale alfa (TNF γ): polimorfismo -308 G-A

Il gene è situato sul cromosoma 6 e codifica per l'omonima proteina. Il TNF γ è una citochina pro-infiammatoria pleiotropica cioè in grado di svolgere numerose funzioni di regolazione sulle risposte immunitarie. IL TNF γ è anche un importante mediatore delle risposte infiammatorie sia acute che croniche.

Presenza allele A (AG o AA) = possibile aumento del rischio di patologie infiammatorie croniche.

Vascular endothelial growth factor (VEGF): polimorfismo -2578 C-A

È un gene situato sul cromosoma 6 e codifica per una proteina chiamata Fattore di Crescita Endoteliale, una molecola in grado di promuovere la formazione di nuovi vasi, il fenomeno viene anche definito neoangiogenesi. In qualsiasi tipo di processo angiogenetico si ha l'attivazione delle cellule endoteliali, le cellule che formano la parete del vaso sanguigno, che, a seguito di una carenza o assenza di ossigeno iniziano a rilasciare diversi fattori in grado di mediare segnali cellulari vitali per l'organismo.

Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare (rimodellamento cardiaco).

ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE

L'attività antiossidante aiuta a combattere i danni causati dai radicali liberi, (RL) che rappresentano lo scarto delle reazioni del metabolismo umano. I RL sono praticamente il prodotto della biotrasformazione metabolica che il nostro organismo pratica attraverso l'elaborazione degli alimenti che quotidianamente mangiamo. Tali molecole RL sono altamente reattive e possono indurre un invecchiamento precoce dei tessuti, dalla pelle agli organi interni, delle vene e arterie, malattie cardiovascolari come ictus e infarto cardiaco, fino a malattie altamente degenerative come alcuni tipi di tumore.

Alcuni polimorfismi presenti in geni specifici (SOD3, MnSOD) possono alterare la produzione e la funzione degli enzimi antiossidanti e di conseguenza possono indurre a lo sviluppo di patologie cardiovascolari.

Superossido dismutasi manganese dipendente (MnSOD): polimorfismi C(-28)T e T175C

La superossido dismutasi manganese dipendente (MnSOD), un enzima antiossidante mitocondriale che catalizza la conversione



IL TEST GENETICO CARDIONEXT®

dei radicali superossido in idrogeno perossido. -28 C-T presenza dell'allele T (CT o TT) = possibile aumento del rischio cardiovascolare T175C Presenza dell'allele C (TC o CC) = possibile fattore di rischio cardiovascolare e ridotta capacità antiossidante

Superossido Dismutasi (SOD3): polimorfismo C760G

Il SOD3 è il principale enzima antiossidante delle pareti dei vasi sanguigni. I livelli più elevati di SOD3 sono riscontrati nel cuore, nella placenta, nel pancreas e nei polmoni. Moderati livelli di SOD3 sono anche riscontrabili nei reni, muscoli e fegato. È stato dimostrato che il polimorfismo C760G determina il rilascio dell'enzima SOD3 dalle pareti dei vasi nel sangue ed è associate ad una riduzione dell'attività antiossidante tissutale. Ciò può contribuire allo sviluppo di patologie coronariche. Presenza dell'allele G (GC o GG) = possibile ridotta capacità antiossidante, possibile fattore di rischio cardiovascolare.

DESCRIZIONE TECNICA DELL'ANALISI

I test molecolari Cardionext® 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.

La Direzione