



NUTRINEXT

NUTRIZIONE SU MISURA

Il benessere passa dalla tavola

Test Genetico per la salute delle ossa.

Introduzione.

Oltre 30.000 geni compongono il DNA di una persona, una sorta di “istruzioni per l’uso” per l’organismo.

Il profilo genetico è esclusivo, unico e irripetibile per ciascun individuo (non esistono due profili DNA identici al mondo, tranne che per i gemelli monozigoti).

La NUTRIGENETICA, scienza di ultima generazione, concentra lo sguardo proprio sul singolo individuo e sulle sue peculiari caratteristiche genetiche mettendole in relazione alla sua alimentazione, al suo metabolismo, alle sue predisposizioni e all’ambiente in cui vive.

Attraverso i test NutriNext è possibile, infatti, individuare piccole variazioni genetiche caratteristiche di ogni individuo (SNPs) che possono tradursi in risposte “personali” dell’organismo, in seguito all’introduzione di determinati alimenti o sostanze.

L’obiettivo finale dei test NutriNext è creare un intervento dietetico mirato per ogni singolo individuo, che possa ripristinare la salute o prevenire l’insorgenza di patologie, partendo dalle informazioni contenute nel suo DNA.

La dieta, riadattata sul profilo genetico personale, è un validissimo strumento per migliorare e mantenere la **Salute delle Ossa**.

L’osteoporosi rappresenta la più frequente malattia metabolica dello scheletro, caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da una alterazione della microarchitettura cui consegue un aumento della fragilità e della suscettibilità alle fratture.

Il test NutriNext per la **Salute delle Ossa** non si limita però al semplice studio della predisposizione all’osteoporosi, ma valuta anche numerosi aspetti legati alla debolezza articolare e tendinea per mantenere in salute l’intero sistema scheletrico e prevenire gli infortuni.

Un regime personalizzato, associato a un corretto stile di vita, permette di mantenere a lungo le migliori prestazioni dell’apparato locomotore.

Guida interpretativa al referto.

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
COL12A1	Gly3058Ser	rs970547	G	A	AA= tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore
COL27A1	g.117049891T>G	rs946053	T	G	Presenza allele G= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
COL5A1	c.*267 C-T	rs12722	C	T	Presenza allele T= possibile aumento del rischio di tendinopatie
COL6A4P1	g.15216429C>T	rs7639618	C	T	TT=debolezza delle cartilagini articolari (prevalentemente ginocchio), possibile predisposizione all'osteoartrosi
COLIA1	c.104-441 G-T	rs1800012	G	T	Presenza allele T=possibile aumentato rischio per osteoporosi
CTR	Pro463Leu	rs1801197	C	T	TT= possibile tendenza alla riduzione della massa ossea
ESR1	PvuII IVS1- 397 T/C	rs2234693	C	T	TT= possibile fattore di rischio per osteoporosi
	XbaI (IVS1-351 A/G)	rs9340799	A	G	GG=possibile tendenza alla frattura ossea per riduzione BMD
ESR2	39 A-G	rs4986938	A	G	GG=possibile tendenza alla frattura ossea per riduzione BMD
GDF5	+ 104T/C	rs143383	C	T	Presenza allele T=possibile fattore di rischio per osteoartrosi
IGF2	G17200A	rs680	G	A	Presenza allele A= tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero
	C18790G	rs3213221	C	G	Presenza allele G=tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero
IGF2As	G11711T	rs7924316	G	T	Presenza allele T=tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero
IGFBP-3	-C1592A	rs2132570	C	A	Presenza allele A= tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero

LRP5	Ala1330Val	rs3736228	C	T	Presenza allele T= possibile tendenza alla frattura ossea
MBL2	g.797C> A	rs45602536	C	A	Presenza allele A=possibile tendenza alla frattura ossea
MCT1	A1470T	rs1049434	A	T	TT= tendenza a rapida saturazione delle cellule muscolari (crampi) e infortuni muscolari
MMP1	-1607 1G/2G	rs1799750			2G/2G=tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore
MMP10	g.102779693C>T	rs486055	C	T	Presenza Allele T= tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore
MMP12	g.102875061A> G	rs2276109	A	G	Presenza Allele G= tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore
MMP3	g.102842889A>G	rs679620	A	G	GG= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
	g.102840607T>C	rs591058	T	C	CC= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
	g.102838056G>A	rs650108	G	A	AA= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
TNC	g.117813990C>T	rs1330363	C	T	TT= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
	g.117808785T>A	rs2104772	T	A	Presenza allele A= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille)
VDR	<i>Fok1</i> (ATG-ACG cod 1)	rs2228570	C	T	TT=possibile predisposizione alla diminuzione della densità ossea
	<i>Bsm1</i> (A-G intr 8)	rs1544410	A	G	AA= possibile ridotto assorbimento di calcio a livello intestinale GG=possibile fattore di protezione dalla perdita di densità ossea

TaqI (T-C es 9)	rs731236	T	C	Presenza allele C=possibile fattore di rischio per osteoporosi
-----------------	----------	---	---	--

Il gene **COL12A1** codifica per la catena α del collagene di tipo XII ed è stato associato in letteratura al collagene di tipo I. Il collagene è una proteina strutturale e costituisce il principale elemento fibroso di legamenti e cartilagini. La più stabile disposizione spaziale del collagene è la tripla elica, proprio in relazione ai residui di prolina (uno degli amminoacidi che lo costituiscono). L'unità strutturale del collagene è rappresentata dal tropocollagene. La mutazione a carico del gene COL12A1, e in particolare il genotipo TT (Gly3058Ser), è stata associata a lassità articolare a livello del ginocchio, con conseguente incremento del rischio per la rottura del legamento crociato anteriore (ACL). [\(Rif. Bibl.\)](#).
AA= tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore.

Il gene **COL27A1** codifica per un collagene di tipo fibrillare e svolge il suo ruolo principale nella transizione da cartilagine a osso durante il processo della calcificazione. Polimorfismi su questo gene in letteratura sono stati correlati (in special modo se presenti contemporaneamente a mutazioni sul gene TNC) alla tendenza a sviluppare tendinopatie croniche (particolarmente Tendine d'achille). [\(Rif. Bibl.\)](#).
Presenza allele G (GT o GG) = possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille).

Il gene **COL5A1** codifica per la catena pro- α 1 di tipo V del collagene che ne limita la velocità di assemblaggio. Il genotipo TT può contribuire ad aumentare la sintesi della catena α 1 del collagene. Il genotipo TT è stato recentemente correlato con l'insorgenza di crampi muscolari associati all'esercizio fisico, specialmente in sport di resistenza. Il genotipo TT è stato anche associato al rischio per lo sviluppo di tendinopatie (Achillea), rottura dei legamenti (ACL) e alterazione della flessibilità muscolo-tendinea. [\(Rif. Bibl.1\)](#) [\(Rif. Bibl. 2\)](#).
Presenza allele T (CT o TT) = possibile aumento del rischio di tendinopatie.

Il gene **COL6A4P1** (anche definito come DVWA) è stato di recente correlato in letteratura nelle popolazioni asiatiche con l'osteoartrosi. Le articolazioni interessate presentano alterazioni della cartilagine con assottigliamento, fissurazione, formazione di osteofiti marginali e zone di osteosclerosi subcondrale nelle aree di carico. Il genotipo TT è stato associato con una riduzione del legame fra la proteina codificata e la beta tubulina con conseguente incremento del rischio per lo sviluppo di alterazioni della cartilagine articolare (principalmente a livello delle ginocchia). [\(Rif. Bibl.\)](#).
TT=debolezza delle cartilagini articolari (prevalentemente ginocchio), possibile predisposizione all'osteoartrosi.

COL1A1 è il gene che codifica per il collagene di tipo 1 alfa 1. Questo tipo di collagene rappresenta il 90% del collagene totale ed entra nella composizione dei principali tessuti connettivi, come pelle, tendini, ossa e cornea. Diversi studi sul COL1A1 dimostrano che l'effetto genetico dello stesso è fortemente associato con i valori di massa ossea ridotti, e con la debolezza tendinea. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele T=possibile aumentato rischio per osteoporosi. [\(Rif. Bibl.\)](#).
TT= fattore di protezione per rottura legamento crociato anteriore.

CTR è il gene del recettore per la calcitonina. La calcitonina è un ormone implicato nel riassorbimento dell'osso e agisce attraverso specifici recettori presenti in largo numero sugli osteoclasti. [\(Rif. Bibl.\)](#).

TT= possibile tendenza alla riduzione della massa ossea.

ESR1 e ESR2 sono i geni che codificano per i recettori degli estrogeni 1 e 2. Gli estrogeni sono indispensabili per l'acquisizione del picco di massa ossea in entrambi i sessi. Condizioni patologiche associate ad un deficit prematuro degli estrogeni accelerano la perdita della massa ossea. Il deficit estrogenico è la causa principale d'Osteoporosi postmenopausale e gioca un ruolo importante anche nell'Osteoporosi senile, causando in entrambi i casi una maggiore incidenza di fratture dovute alla fragilità delle ossa.

[\(Rif. Bibl.\)](#). TT (PvuII IVS1- 397 T/C)= possibile fattore di rischio per osteoporosi.

[\(Rif.Bibl.\)](#). GG (XbaI (IVS1-351 A/G))=possibile tendenza alla frattura ossea per riduzione BMD.

[\(Rif. Bibl.\)](#). GG (39A-G)=possibile tendenza alla frattura ossea per riduzione BMD.

GDF5 è il gene che codifica per il fattore di crescita 5. Il polimorfismo sul gene GDF5+104T/C è associato in modo significativo in letteratura al rischio di sviluppare osteoartrosi. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele T (CT o TT) =possibile fattore di rischio per osteoartrosi.

Allenamenti intensi possono portare allo sviluppo di microlesioni muscolari, responsabili della fatica e del dolore muscolare, con conseguente perdita di forza ed allungamento dei tempi di recupero. Il gene IGF2 codifica per un fattore di crescita insulino-simile



coinvolto nella riparazione/rigenerazione delle microlesioni, attivando le cellule satelliti (quiescenti) del tessuto muscolare. La presenza delle varianti ricercate è stata associata ad un incremento delle lesioni muscolari conseguenti ad allenamenti intensi e a un aumento dei tempi di recupero da contratture, stiramenti, distrazioni e rotture.

(Rif. Bibl.). Presenza allele A (G17200A) = tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero.

(Rif. Bibl.). Presenza allele G (C13790G) = tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero.

Il gene **IGF2As** codifica per un fattore di crescita insulino-simile coinvolto nella riparazione/rigenerazione delle microlesioni muscolari, attivando le cellule satelliti (quiescenti) del tessuto muscolare. La presenza dell'allele T (G11711T) è stato associato ad un incremento delle lesioni muscolari conseguenti ad allenamenti intensi e ad un aumento dei tempi di recupero da contratture, stiramenti, distrazioni e rotture. La presenza dell'allele T è stata infatti associata a livelli più elevati di creatinfosfochinasi (CPK) dopo ogni allenamento. (Rif. Bibl.).

Presenza allele T (GT o TT) = tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero.

I fattori di crescita insulino-simili, noti anche come IGF (sigla di insulin-like growth factor) o somatomedine, sono un gruppo di ormoni peptidici dalle proprietà anaboliche, prodotti dal fegato sotto lo stimolo dell'ormone della crescita (GH) prodotto nell'ipofisi. Ne esistono due isoforme IGF-1 e IGF-2. Strettamente dipendenti da tali ormoni esistono le proteine di legame, tra cui **IGFBP-3**, coinvolta nei processi di proteosintesi, sintesi di DNA e RNA, aumento del numero e della dimensione cellulare. La variante ricercata è collegata in letteratura a una aumentata tendenza alla lesione muscolare. (Rif. Bibl.).

Presenza allele A (CA o AA) = tendenza alla lesione muscolare, allungamento dei tempi di recupero.

Il prodotto del gene **LRP5** è un recettore degli osteoblasti che agisce come mediatore nell'osteosintesi e ha un ruolo molto importante nell'omeostasi ossea. Gli studi hanno dimostrato che i fattori genetici determinano fino all'80% della variabilità nel BMD, il quale rappresenta un importante fattore di predizione per fratture. Le variazioni del gene LRP5 sono state collegate a maturazione ossea e predisposizione alle fratture. L'allele T (Ala130Val) è stato correlato ad una riduzione del BMD ed un aumento del rischio per lo sviluppo di osteoporosi e fratture ossee (indipendentemente dal valore di BMD). (Rif. Bibl.).

Presenza allele T (CT o TT) = possibile tendenza alla frattura ossea.

Un'eccessiva biosintesi di acido lattico, dovuta ad un allenamento molto intenso, perturba il metabolismo della cellula e la induce ad espellere all'esterno tale composto mediante specifici trasportatori di membrana (MCT). La famiglia delle proteine MCT catalizzano la diffusione facilitata del lattato. **MCT1** è espressa in tutti i tessuti dell'organismo e viene up-regolata in risposta a un aumento di lavoro. Il genotipo AA è stato correlato a un aumento dell'attività del gene MCT1, con conseguente incremento del trasporto del lattato attraverso al di fuori delle fibre muscolari aumentando i valori ematici di acido lattico. Tale condizione permette favorisce il soggetto di sostenere lo



sforzo meglio e per tempi prolungati. Il genotipo TT è stato invece associato a un accumulo del lattato nelle fibre muscolari (crampi). [\(Rif. Bibl.\)](#).
TT= tendenza a rapida saturazione delle cellule muscolari (crampi).

Le **MMP** (metalloproteasi della matrice extracellulare) degradano localmente la matrice extracellulare permettendo alle cellule di passarvi attraverso. Questo meccanismo è importante per alcune cellule, quali i leucociti, per raggiungere i tessuti danneggiati dai processi infiammatori. **MMP1** codifica per la “metalloelastasi dei macrofagi”, una endopeptidasi zinco-dipendente e appartenente alla famiglia MMPs. La variante ricercata (2G/2G) è correlata in letteratura alla debolezza del legamento crociato anteriore. [\(Rif. Bibl.\)](#).

2G/2G=tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore.

MMP1 codifica per una proteina appartenente alle stromalisine, molecole con un’ampia capacità di frammentare le proteine della matrice extracellulare, ma non sono in grado di scindere i collagene fibrillari a tripla elica. La variante ricercata (g.102779693C>T) è correlata in letteratura alla debolezza del legamento crociato anteriore. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza Allele T (CT o TT) = tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore.

MMP12 codifica per una metalloproteasi prodotta dai macrofagi. Tali proteina concorrono nei processi di riparazione tissutale da danno infiammatorio durante la fase delle degradazione del collagene. La variante ricercata (g.102875061A> G) è correlata in letteratura alla debolezza del legamento crociato anteriore. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza Allele G (AG o GG) = tendenza alla lassità articolare, possibile predisposizione alla rottura del legamento crociato anteriore.

Le metalloproteasi della matrice sono degli enzimi molto importanti per l’integrità e l’omeostasi dei tendini, intervenendo nella degradazione e nel rimodellamento della matrice extracellulare del tessuto connettivo. Il gene **MMP3**, appartenente al sottogruppo della stromelisin, codifica per una proteasi capace di attivare altre MMPs e degradare un’ampia gamma di substrati: collagene di tipo II, IV, V, IX, X, laminina, fibronectina, proteoglicano, decorina e aggregano. Il genotipo GG è stato associato ad un incremento del rischio per lo sviluppo di tendinopatie croniche dovute ad una riduzione dell’espressione del gene MMP3.

[\(Rif. Bibl.\)](#). GG (g.102842889A>G)= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d’Achille).

[\(Rif. Bibl.\)](#). CC (g.102840607T>C)= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d’Achille).

[\(Rif. Bibl.\)](#). AA (g.102838056G>A)= possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d’Achille).

Il gene **TNC** codifica per una proteina chiamata tenascina, una glicoproteina adesiva costituente della matrice extracellulare. La TNC ha dimostrato di essere molto presente in condizioni patologiche causate da processi infiammatori e in siti che sono soggetti a particolari forze biomeccaniche. Le varianti ricercate (g.117813990C>T e



g.117808785T>A) sono correlate in letteratura alla debolezza del tendinea, in particolare riferita al tendine d'Achille.

(Rif. Bibl.). TT (g.117813990C>T) = possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille).

(Rif. Bibl.). Presenza allele A (g.117808785T>A) = possibile predisposizione alle tendinopatie croniche (Tendine d'Achille).

Il gene VDR è coinvolto nei processi di omeostasi del calcio e nella mineralizzazione dell'osso. VDR codifica per il recettore della vitamina D. La Vitamina D promuove l'assorbimento intestinale e renale del calcio ed è indispensabile per lo sviluppo e il mantenimento della massa ossea. Tre polimorfismi sono risultati particolarmente significativi in letteratura per i processi che innescano l'osteoporosi e la riduzione della massa ossea.

(Rif. Bibl.). TT (Fok1 (ATG-ACG cod 1))=possibile predisposizione alla diminuzione della densità ossea.

(Rif. Bibl.). GG(Bsml (A-G intr 8))=possibile ridotto assorbimento di calcio a livello intestinale.

(Rif. Bibl.). Presenza allele C (TaqI (T-C es 9))=possibile fattore di rischio per osteoporosi.

DESCRIZIONE TECNICA DELL'ANALISI

I test molecolari Nutrinext 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.