



IL GENOTEST

Medicina di precisione
*Perfezionare lo stile di vita
Orientare le analisi per una diagnosi precoce*

RISULTATO DEL GENOTEST

GENOTEST - TEST DEL DNA

Gentile Cliente _____,

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report **Dermatologia & Bellezza Uomo**

Il report descrive i risultati del GenoTest che ha commissionato.

COS'È IL GENOTEST?

Il GenoTest è l'analisi del DNA che consente di valutare la suscettibilità genetica a sviluppare una caratteristica o patologia ed è finalizzato a **perfezionare** l'alimentazione e lo stile di vita, **orientare** le analisi per una diagnosi precoce e **personalizzare** il trattamento farmacologico. In generale il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare stili di vita corretti, percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.

E' importante sottolineare che il GenoTest non produce diagnosi di patologie, ma serve a definire la suscettibilità e quindi la predisposizione a svilupparle. Questa suscettibilità è da interpretare come un fattore di rischio immodificabile come lo sono il sesso e l'età. A questo fattore, che ci viene trasmesso tramite i nostri geni, si assommano gli effetti di fattori di rischio ambientali quali: comportamenti errati o esposizione ad agenti tossici e xenobiotici; questi ultimi fattori sono modificabili e quindi possono essere corretti.

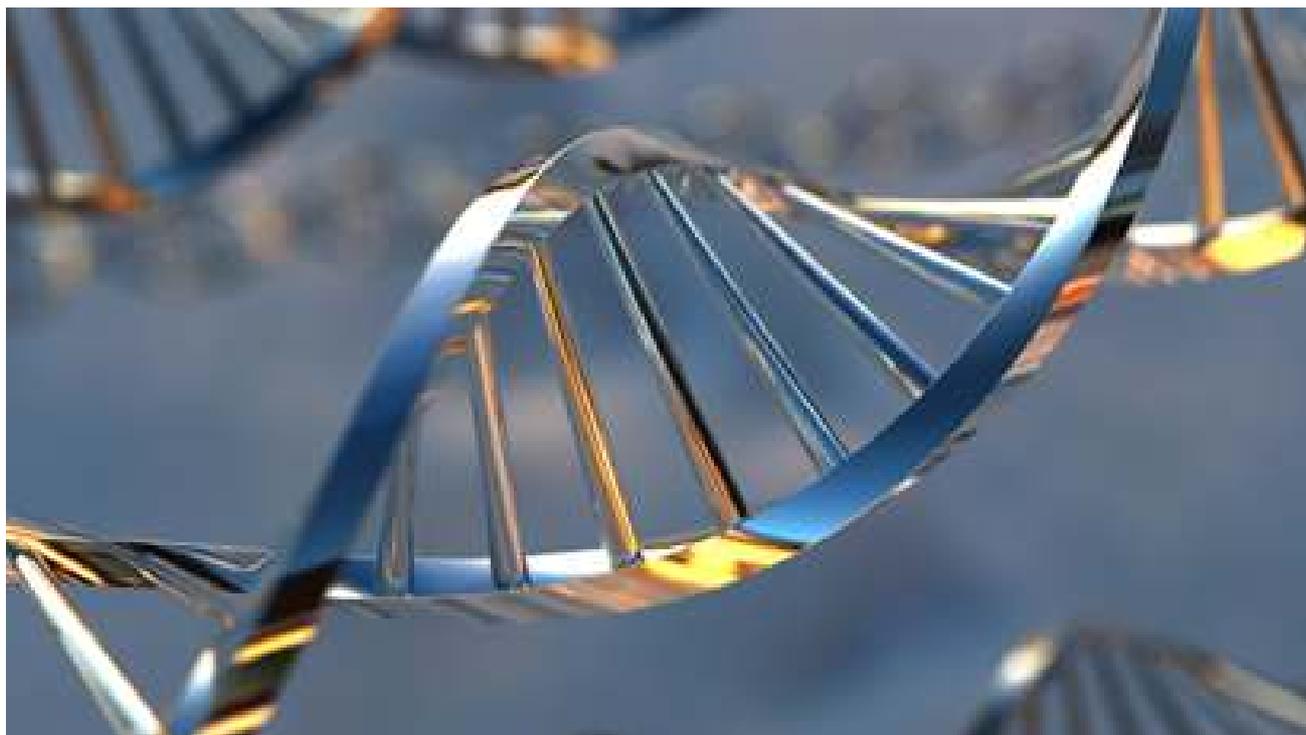
L'evoluzione costante di questo settore scientifico fa intravedere in un numero crescente di casi una concreta possibilità di identificare con largo anticipo il rischio di sviluppare alcune malattie e l'opportunità di personalizzare sia misure di prevenzione sia eventuali interventi terapeutici, siano essi di tipo dietoterapico o farmacologico.

Aggiornamenti e ulteriori dati d'interpretazione del genoma che l'evoluzione delle tecnologie e della ricerca medica produrranno in futuro, saranno disponibili per la consultazione accedendo all'interno del nostro sito www.mygenomics.eu.

My Genomics sconsiglia vivamente interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un professionista per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il **GenoTest**, o per parlare con un nostro consulente, può visitare il nostro sito web www.mygenomics.eu, mandarci una email a report@mygenomics.eu o telefonare al nostro customer care al **numero 800 788 941**.



Indice

GENOTEST - TEST DEL DNA	1
Indice	3
Dati Personali	7
Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)	7
Caratteristiche generali e finalita' del Test	8
Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)	8
Su cosa si basa il Test?	9
Responsabilità legale	9
Sezioni e analisi	9
Predisposizioni Genetiche	11
I suoi risultati espressi sinteticamente	12
Qualita' della pelle	15
L'invecchiamento della cute	16
Fotoinvecchiamento	17
Cronoinvecchiamento	19
La matrice extracellulare	20
Qualità collagene	24
Introduzione	24
Il risultato	25
Bibliografia	26
Elastina	27
Introduzione	27
Il risultato	28
Bibliografia	29
Velocità di foto-invecchiamento	30
Photoaging: introduzione	30

Il risultato	32
Bibliografia	34
Rimodellamento della matrice e skin aging	35
Introduzione	35
Il risultato	36
Bibliografia	38
Idratazione e acido ialuronico	39
Introduzione	39
Il risultato	40
Infiammazione cutanea, acne e sebo	41
Introduzione	41
Il risultato	43
Bibliografia	44
Melanocortina e pigmentazione	45
Introduzione	45
Il risultato	46
Bibliografia	48
Velocità di invecchiamento, infiammazione e stress ossidativo_	49
Suscettibilità' allo stress ossidativo	52
Introduzione	52
Il risultato	53
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	54
Bibliografia	55
Risposta endogena antiossidante e detossificante	56
Introduzione	56
Il risultato	58
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	60
Bibliografia	61
Suscettibilità' infiammatoria e invecchiamento accelerato	63
Introduzione	63
Il risultato	64
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	66

Bibliografia	67
Alopecia androgenetica	69
Predisposizione alla calvizie	76
I Geni Analizzati e le loro funzionalità	76
Il risultato	77
Bibliografia	78

Gentile Cliente _____

Il GenoTest scelto è **Dermatologia & Bellezza Uomo**

Il codice campione è _____

Il report è stato prodotto il _____

Oltre al report cartaceo è possibile consultare il report in formato elettronico (PDF all'interno dell'area riservata disponibile ad ogni cliente di My Genomics. L'area sarà sempre aggiornata con nuove informazioni, ma il report rimarrà disponibile 30 giorni dalla data del caricamento.

Sarà sempre possibile richiederne una copia. Il sito a cui collegarsi è: www.mygenomics.eu

Le credenziali per **accedere all'area riservata** (<https://areariservata.mygenomics.eu/> sul **sito www.mygenomics.eu** sono le seguenti:

Username:

Password:

Per privacy, una volta entrati nell'area riservata, esiste una terza password necessaria ad aprire il report in formato PDF.

La password per aprire il file in PDF è:

Il laboratorio che ha analizzato il DNA è _____ con tecnologia _____.

Dati Personali

DATA DI NASCITA	
SESSO	M
ALTEZZA	cm
PESO	kg
ETNIA	

Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)

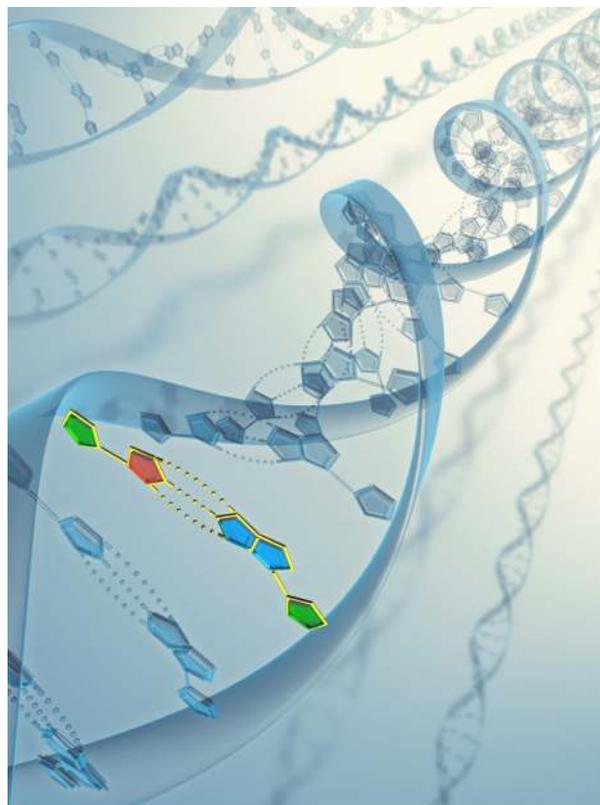
Caratteristiche generali e finalita' del Test

Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)

I geni sono parti della catena del DNA contenenti le istruzioni per la sintesi delle proteine. Ogni gene contiene una specifica combinazione di nucleotidi, identificati con le lettere A, T, C e G, che combinati in modo individuale determinano una proteina specifica.

Alcune e fortunatamente rare volte può verificarsi un errore nel processo di replicazione del DNA, che altera la sequenza nucleotidica (mutazione genetica)

di un gene codificante. Ciò comporterà un diverso o non corretto funzionamento della proteina sintetizzata a partire dal gene mutato.



Su cosa si basa il Test?

I Test che proponiamo sono basati sulla tecnica di screening di SNPs condotta mediante microarray platform di ultima generazione per scansione e/o sequenziamento ad alta efficienza (o high-throughput) di DNA.

Questo tipo di tecnologia permette di:

- Verificare gruppi mirati (targeted approach) o la serie completa (wide approach) di SNPs che sono presenti nella parte codificante o nell'intero genoma di un individuo;
- **Indagare centinaia di migliaia di SNPs sull'intero genoma** grazie ad una strategia di indagine per SNPs denominata "wide".

Responsabilità legale

Sono sconsigliati interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali ed atecniche dei risultati del test.

Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un medico per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Sezioni e analisi

Il rapporto finale delle analisi è suddiviso in sezioni che contengono le informazioni chiave risultanti dai pannelli dei polimorfismi selezionati, dai quali derivano informazioni sul livello di attenzione da prestare ad ogni aspetto investigato e le relative raccomandazioni sulle misure da adottare.

Queste raccomandazioni suggeriscono azioni generali e di indirizzo su come impostare stili di vita sani, e in particolare un regime dietetico ottimale.

In ogni sezione è riportata la letteratura a supporto della scelta del pannello di geni in cui vengono analizzati gli specifici polimorfismi.

Predisposizioni Genetiche

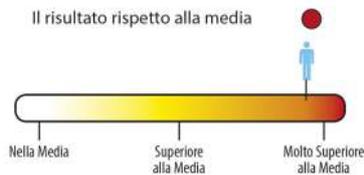
Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



Bianco: Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione di riferimento.



Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.



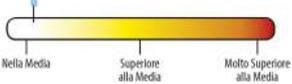
Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

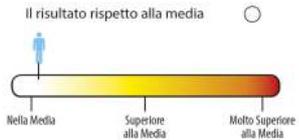
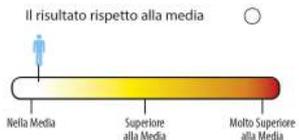
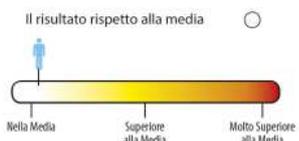
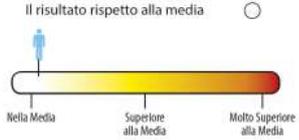
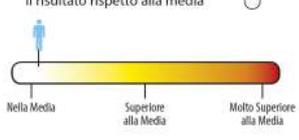
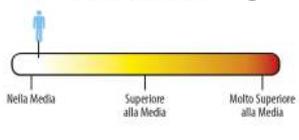
Questa analisi non è diagnostica quindi non è informativa in merito a patologie oncologiche in corso o future. Un eventuale alto livello di suscettibilità non è indicativo di patologie in atto né è indicativo della certezza di svilupparle e viceversa un basso livello di suscettibilità non è indicativo della certezza di non svilupparle. Sapere di essere portatori di certe alterazioni genetiche a livello di DNA potrebbe essere molto importante perché si possono mettere in atto una serie di misure di prevenzione e di diagnosi precoce insieme al proprio oncologo di riferimento.

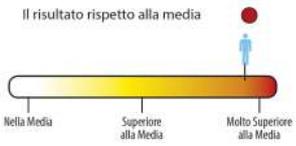
I suoi risultati espressi sinteticamente

Per una migliore visione globale, ogni pannello, oggetto dell'indagine del presente GenoTest[®] è qui riassunto in forma sintetica.

Successivamente ogni pannello verrà analizzato nel dettaglio con la specifica relativa a geni, polimorfismi riscontrati, alleli di rischio e letteratura scientifica.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Qualità collagene	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Qualità delle fibre collagene OTTIMALE
Elastina	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	E' stato rilevato il genotipo moderatamente sfavorevole
Velocità di foto-invecchiamento	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.
Rimodellamento della matrice e skin aging	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	NON OTTIMALE funzionalità dei processi di ricambio in seno alla cute (rapporto metallo-proteinasi e loro inibitori).

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Idratazione e acido ialuronico	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Risultato ottimale: non si evidenzia l'utilità di una specifica categoria di cosmeceutici.
Inflammatione cutanea, acne e sebo	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Indicato l'impiego di cosmetici in grado di proteggere il collagene e di stimolarne la formazione (azione neo-collagenasica), parallelamente alla protezione delle fibre di elastina.
Melanocortina e pigmentazione	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.
Suscettibilità' allo stress ossidativo	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Il profilo di polimorfismi rilevato identifica una bassa suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.
Risposta endogena antiossidante e detossificante	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Il profilo di polimorfismi rilevato non identifica alcuna particolare suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.
Suscettibilità' infiammatoria e invecchiamento accelerato	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	Il profilo rilevato suggerisce una suscettibilità infiammatoria nella media della popolazione sana di riferimento.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Predisposizione alla calvizie	<p>Il risultato rispetto alla media</p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo



Qualita' della pelle

La GenoCosmetica basa la propria efficacia sulla ricerca delle varianti delle caratteristiche del DNA personale.

Proprio per questo motivo possiamo considerare la GenoCosmetica come l'ultima frontiera nel campo dei trattamenti estetici mirati.

Grazie allo studio del DNA e delle varianti genetiche siamo finalmente in grado di fornire un trattamento cosmetico mirato per ognuno, di gran lunga più efficace rispetto ai cosmetici generici, che inevitabilmente avranno effetti differenti su persone differenti.

Varie componenti contribuiscono a sviluppare un fattore anti-invecchiamento della pelle. Queste componenti vengono studiate tramite le varianti ricercate desunte dall'analisi del DNA.

Le componenti analizzate sono:

- **Collagene**
- **Elastina**
- **Metalloproteinasi**
- **Photoaging**
- **Idratazione e acido ialuronico**
- **infiammazione cutanea (acnem sebo, pelle grassa)**

L'invecchiamento della cute

La cute nell'adulto ha una superficie di circa 20.000 cm², di cui 1.300 nella testa, 4.900 nel collo e nel tronco. Ha un peso assoluto di circa 5 Kg nella persona di sesso maschile e di 4,2 Kg in quella di sesso femminile, presentando inoltre uno spessore medio di 1,5 mm, che per lo più varia in rapporto all'età, al sesso e alla sede.

La composizione approssimativa della pelle è: 70 per cento acqua, 25 per cento proteine, 2 per cento grassi, 0,5 per cento minerali, 2,5 per cento sostanze varie secondarie. Il ph della pelle è normalmente acido e oscilla tra 4,2 e 5,6.



L'invecchiamento cutaneo dipende da due fattori: il fattore esogeno e il fattore biologico. La pelle ha bisogno, per mantenersi giovane, di acqua e adeguati apporti nutritivi, ma ha bisogno anche di sottrarsi alle tante cause di danno che continuamente la insidiano: dai raggi del sole al freddo, dalla secchezza dell'ambiente allo smog.

Analogamente, dal punto di vista endogeno, esistono numerosi fattori di invecchiamento, primo fra tutti il patrimonio genetico. Le cause di senescenza cutanea sono ricondotte a due quadri, il cronoinvecchiamento ed il fotoinvecchiamento, che possono incidere come eventi sinergici o indipendenti su alcuni meccanismi fisiologici della cute.

Fotoinvecchiamento

E' il complesso delle alterazioni cutanee, causato dai fattori ambientali: stress, fumo, trattamenti cosmetici scorretti, esposizione solare. Chiaramente i principali agenti ambientali causa di tale processo, sono da considerarsi le radiazioni ultraviolette, in particolare le radiazioni UVA e UVB che, avendo lunghezza d'onda corta (290-320nm) e quindi maggior energia, interagiscono con diversi bersagli cutanei, provocando numerosi danni biologici.

Nell'invecchiamento da photoaging l'epidermide si presenta fortemente ispessita, i melanociti aumentano in densità ma presentano una ridotta capacità funzionale, le fibre collagene e quelle elastiche aumentano di numero ma si presentano anormali, i vasi del microcircolo locale si presentano anomali e dilatati. Il bersaglio tipico delle radiazioni ultraviolette è il DNA cellulare. Se la quantità di raggi assorbiti è superiore alla propria capacità di smaltimento, possono conseguire importanti lesioni, mediate da una notevolissima produzione di radicali liberi.

Questi ultimi possono liberare enzimi distruttivi, detti idrolasi.

Inoltre l'esposizione agli UV si ripercuote sull'elastina e sulle fibre collagene, da cui l'elastosi, processo di graduale ispessimento della cute dalla superficie verso la profondità, con evidenziazione di rughe sempre più accentuate e di alterazioni sempre più marcate della pigmentazione cutanea.



Caratteristiche principali del fotoinvecchiamento:

- aumento dello spessore cutaneo (strato corneo)
- perdita della elasticità, con aspetto ruvido e lasso
- comparsa di colorito giallastro

- comparsa di discromie e cheratosi
- comparsa di rughe, diffuse e prevalentemente sottili
- rischio di comparsa di epitelomi e melanomi

Cronoinvecchiamento

La cute comincia comunque a mostrare segni di deterioramento già intorno ai 30 anni. Nel tempo si vengono a ridurre la capacità di filtro e di barriera dell'epidermide, la capacità di cicatrizzazione, la sintesi di vitamina D, le difese e risposte immunitarie locali, la termoregolazione, la produzione di sebo, la secrezione ormonale, il ricambio cellulare.

L'epidermide diventa più sottile, vedendo diminuire le sue capacità di ricambio cellulare e vedendosi progressivamente impoverire di melanociti, con conseguente riduzione della resistenza all'azione indotta dagli UVA. La giunzione dermo-epidermica si appiattisce (anche del 50 per cento) e così si riduce la stessa superficie di contatto tra derma ed epidermide. Il derma si assottiglia in media del 20 per cento, al suo interno si viene a ridurre il numero e l'attività dei fibroblasti (le principali cellule costitutive e attive localmente), le fibre elastiche e quelle collagene si ispessiscono e progressivamente assumono un aspetto irregolare e denso. Il micro circolo locale si impoverisce, vedendo incrementata la sua fragilità.

Con l'avanzare degli anni la velocità e la qualità del ricambio della cute risulta ridotta: a 20 anni la pelle è sostituita ogni tre settimane, a 50 anni ogni nove. Si assiste anche a una progressiva riduzione della capacità sebosecernente che, se da un lato contrasta l'acne, dall'altro rende la pelle sempre più arida e secca, in particolare dopo i 45 anni. In questo caso la senescenza rappresenta il risultato di una programmazione genetica propria di ciascuna cellula che compone l'individuo, oltre che il risultato finale di errori e danni che si accumulano nel corso della vita:

- danno ossidativo legato all'azione dei radicali liberi
- degenerazione delle molecole di collagene
- errori durante la sintesi proteica
- accumulo di prodotti del catabolismo
- degenerazione delle fibre collagene, elastiche e reticolari
- alterazioni della funzionalità della matrice intercellulare



Caratteristiche principali del cronoinvecchiamento:

- diminuzione dell'idratazione e dell'elasticità
- diminuita funzionalità di ghiandole sebacee e sudoripare
- assottigliamento con atrofia e pallore
- comparsa di lesioni pigmentate
- fragilità vasale
- comparsa di rughe e pieghe cutanee
- coinvolgimento anche delle strutture di sostegno (atrofia del tessuto adiposo e osseo con loro riassorbimento, rilassamento del sistema muscolare facciale)
- cedimento gravitazionale dei tessuti che si atrofizzano, sclerotizzano e perdono di elasticità.

La matrice extracellulare

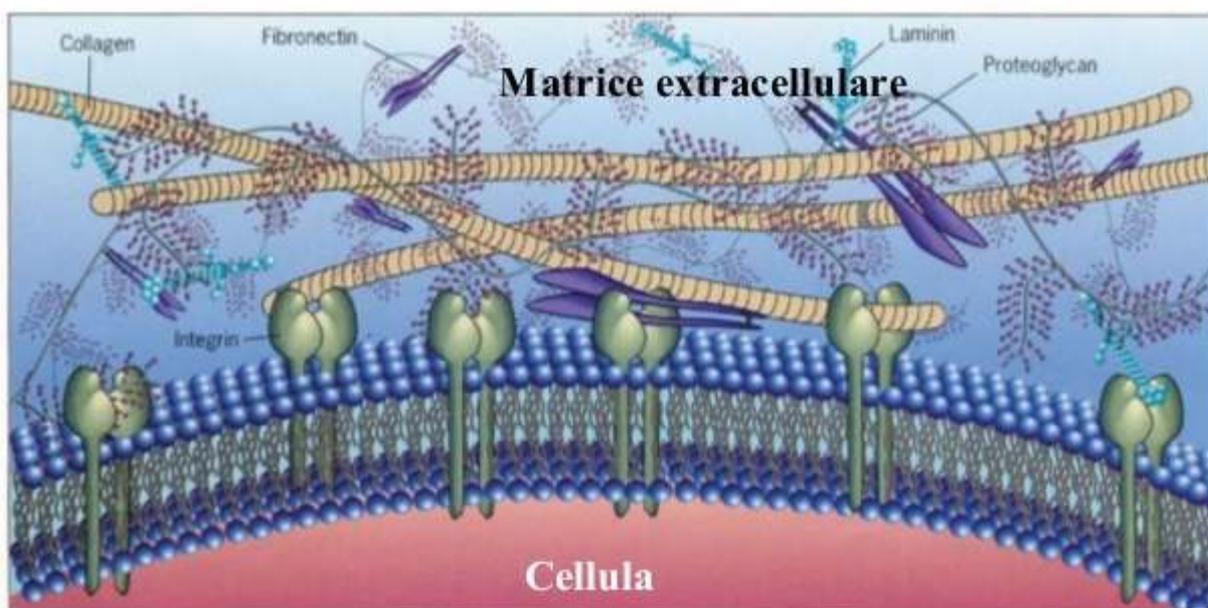
La matrice extracellulare assume una ben precisa struttura in cui sono disperse fibre (collagene, reticolari ed elastiche) e macromolecole di natura essenzialmente polisaccaridica (glicosamminoglicani) e proteica (proteoglicani e glicoproteine), che fanno da impalcatura di sostegno a vasi sanguigni, vasi linfatici e fibre nervose.

In generale, le fibre collagene costituiscono l'intelaiatura tridimensionale di supporto dell'intera matrice,

quelle reticolari formano una trama più fine intorno ai piccoli vasi sanguigni, mentre quelle elastiche conferiscono la proprietà meccanica della distensibilità.

I glicosaminoglicani, da soli o associati ad un cuore proteico (proteoglicani), riempiono gli spazi lasciati liberi dall'impalcatura fibrosa e, inglobando notevoli quantità di acqua, agiscono da efficaci "cuscinetti".

Secondo le più recenti acquisizioni della biologia cellulare e della biochimica, la matrice extracellulare, grazie alla sua particolare natura di gel fortemente idratato, consente un flusso incessante di molecole (nutrienti, mediatori chimici, farmaci e sostanze di rifiuto) tra il compartimento sanguigno e quello cellulare, facilitando la comunicazione fra le cellule.



Con l'avanzare degli anni, la matrice extracellulare tende a perdere progressivamente la sua integrità anatomo-funzionale. Le cause di questo fenomeno sono molteplici ma, tra di esse, sembra giocare un ruolo determinante il cosiddetto stress ossidativo, ovvero la rottura del fisiologico equilibrio tra la produzione e l'eliminazione, ad opera dei sistemi di difesa antiossidanti, delle specie chimiche reattive, in primis le specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS).

Così gli scambi metabolici si rallentano, la comunicazione tra le cellule viene compromessa e i residui tossici delle attività cellulari si accumulano innescando un pericoloso circolo vizioso che accelera i segni dell'invecchiamento.

La pelle, che è l'organo più sensibile alle alterazioni della matrice extracellulare, diventa atrofica e sottile a causa della disidratazione.

Le articolazioni, a causa della riduzione delle capacità lubrificanti della sostanza intercellulare, perdono progressivamente la loro funzionalità con frequente insorgenza di rigidità ed anchilosi. Il processo di riparazione tissutale, data anche la difficoltà di comunicazione tra le cellule e i ridotti scambi metabolici, viene notevolmente rallentato con accumulo di sostanze lesive o non più utili.

Biosintesi del collagene

All'interno del reticolo di collagene, di cui si conoscono ad oggi almeno 24 tipi diversi, è presente quindi un substrato, la matrice interstiziale, contenente acqua, che riceve il nutrimento per le cellule dalla circolazione sanguigna, mediante diffusione attraverso la parete dei vasi.

Se il reticolo di collagene è sano e ha una distribuzione ottimale, dispone anche di una scorta migliore di sostanze nutrienti per il metabolismo cellulare. Attraverso l'acqua contenuta all'interno di questa matrice, la pelle mantiene la sua turgidità, presentandosi giovane e tonica. In particolare la diminuzione di acido ialuronico nel derma è una delle più importanti cause di questo invecchiamento cutaneo. Infatti l'acido ialuronico è responsabile dell'idratazione (trattiene l'acqua), della capacità riproduttiva dei fibroblasti (i mattoni costitutivi della cute) e della neosintesi di collagene.

Avere informazioni riguardanti la maggiore o minore efficienza nella qualità di formazione delle fibre collagene, che costituiscono l'impalcatura di sostegno dei nostri tessuti, piuttosto che sull'elastina, altra sostanza fondamentale della matrice interstiziale, può coadiuvare le scelte dei trattamenti nonché dei prodotti, cosmeceutici e nutraceutici, da utilizzarsi.

Applicazioni del Test

A partire da un'accurata analisi dell'informazione presente nella letteratura medico scientifica e grazie alla collaborazione con A.M.I.A., Associazione Medici Italiani Anti-Aging, **MyGenomics** propone un pannello di varianti ricercate, che nell'insieme fornisce un'indicazione di carattere generale sullo stato di suscettibilità dell'organismo nei confronti dei fattori che possono interferire su alcuni dei processi preposti all'invecchiamento della pelle. I geni analizzati nel pannello sono correlati in letteratura medico scientifica a diversi disturbi e non solo a quelli oggetto del presente referto. Tuttavia in questo pannello vengono analizzati, in via esclusiva, le correlazioni meglio associate ai geni selezionati e per i quali ci sono più dati di letteratura medico scientifica, che ne convalidino le correlazioni finalizzate alla salute estetica.

La presenza pertanto di uno o più polimorfismi (= variazioni) geniche sfavorevoli è un'informazione importantissima che coadiuverà la scelta del protocollo antirughe da parte del professionista dell'estetica di Sua fiducia.



Qualità collagene

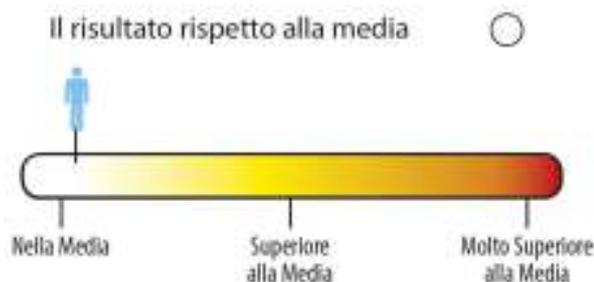
Introduzione

Il collagene di tipo I è il maggiore componente organico (90%) della matrice ossea. Una variante nel sito regolatore del gene COL1A1 risulta associarsi non solo con la massa ossea, ma anche con le fratture osteoporotiche, nonché con la formazione di fibre collagene qualitativamente meno valide, che possono conseguentemente esporre la cute ad un accelerato crono-aging, rispetto alla media della popolazione. Non è pertanto da escludere che i soggetti più a rischio sia con variazione omozigote che eterozigote sfavorevole presentino un'alterata produzione di collagene. Analogamente questa eventuale alterata produzione si riverbererebbe sui tessuti di sostegno e sulla qualità della matrice extracellulare, con maggior sensibilità verso i processi di glicazione (con fenomeni di cross-linking che portano ad un indurimento e ispessimento con conseguente ipoelasticità e disturbi nel trasporto dei nutrienti dall'ambiente intravascolare a quello intracellulare), più repentino fisiologico invecchiamento cutaneo (crono-aging), maggior sensibilità verso il photo-aging e, infine, minor durata temporale della risposta ai trattamenti medico-estetici di foto-ringiovanimento. L'ipotesi che il genotipo sfavorevole si associ ad un'alterata produzione del collagene risulta peraltro in accordo con dati istomorfometrici.



Risultato ottimale

Qualità delle fibre collagene OTTIMALE



Collagene: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

E' stato rilevato il **genotipo ottimale**.

Questo genotipo è presente nel 64% circa della popolazione. Sotto il profilo medico-estetico, questo polimorfismo comporta la formazione di fibre collagene qualitativamente ottimali, fatto che NON comporta una accelerazione sfavorevole del crono-aging cutaneo. La risposta ai trattamenti medico-estetici di foto-ringiovanimento (es. luce pulsata, radiofrequenza, laser frazionato, ecc.) in questo caso darebbe non solo risultati positivi, ma anche duraturi nel tempo, in quanto il processo di neo-collagenesi porterebbe alla formazione di collagene qualitativamente valido. Buona anche la resistenza nei confronti dei processi di glicazione.

In generale, sotto il profilo cosmetologico trovano ottimale indicazione i cosmeceutici che sono in grado di favorire la neo-collagenesi e l'idratazione cutanea.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	T	GG
COL1A1	rs1800255	T	AA

Bibliografia

Alazami AM et al. **Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue.** Hum Genet. 2016 May;135(5):525-40.

Balasubramanian M et al. **Osteogenesis imperfecta: Ultrastructural and histological findings on examination of skin revealing novel insights into genotype-phenotype correlation.** Ultrastruct Pathol. 2016;40(2):71-6.

Avantaggiato A et al. **Non-ablative radio-frequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report.** J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Apr-Jun;30(2 Suppl 1):223-30.

Mackenroth L et al. **An overlapping phenotype of Osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome due to a heterozygous mutation in COL1A1 and biallelic missense variants in TNXB identified by whole exome sequencing.** Am J Med Genet A. 2016 Apr;170A(4):1080-5.

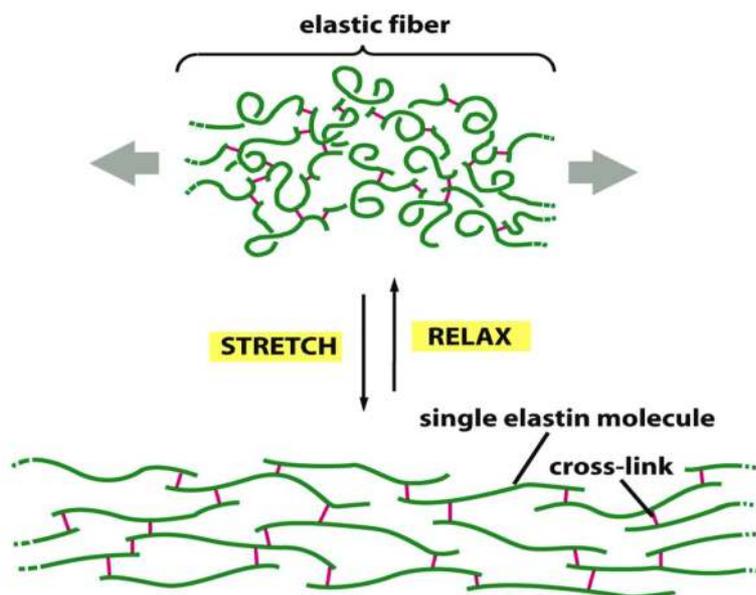
Park G et al. **Acceleration of Collagen Breakdown by Extracellular Basic pH in Human Dermal Fibroblasts.** Skin Pharmacol Physiol. 2016;29(4):204-9.

Li T et al. **The comparison of microRNA profile of the dermis between the young and elderly.** J Dermatol Sci. 2016 May;82(2):75-83.

Elastina

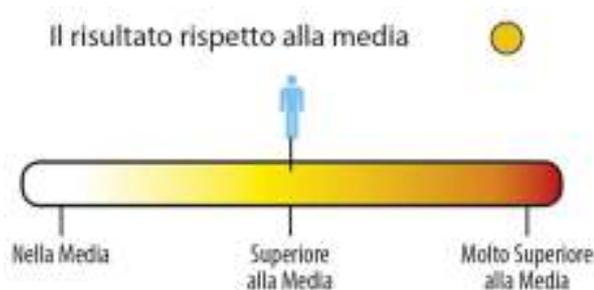
Introduzione

I polimorfismi a carico del gene ELN vedono un ruolo predominante negativo legato alla presenza dell'allele "A" (AA + AG), con una frequenza nella popolazione rispettivamente pari al 10 e 51%, risultando protetta una percentuale della popolazione pari al 39% (GG). Il polimorfismo riscontrato a livello del gene ELN è, nella letteratura medico-scientifica internazionale, correlato ad una diminuzione della distensibilità delle fibre elastiche, fatto che espleta la sua azione negativa sia a livello circolatorio che dermatologico. Infatti comporta da un lato una diminuzione dell'elasticità delle arterie in cui è predominante la componente relata alle fibre elastiche (es. arterie carotidee) rispetto a quelle muscolari (es. arterie radiali), e dall'altro una potenziale alterazione della qualità intrinseca, in analogia a quanto accade per la biosintesi delle fibre collagene (COL1A1), delle fibre elastiche, così importanti negli aspetti morfofunzionali e strutturali della matrice extracellulare, fondamentale impalcatura di sostegno per i tessuti dell'organismo. Questa condizione può portare ad una accelerazione dell'ipoelasticità e dell'ipotonicità tessutale, rispetto alla media della popolazione, così come ad una maggior facilità di comparsa delle modificazioni dell'invecchiamento legate alla forza di gravità (i tessuti tendono a scendere verso il basso) ed ai fenomeni di sclerosi. Il genotipo sfavorevole risulta quindi legato alla presenza dell'allele A: se eterozigote l'aspetto sfavorevole risulterà limitato, se omozigote l'aspetto sfavorevole risulterà più marcato.



Risultato intermedio

E' stato rilevato il genotipo **moderatamente sfavorevole**



Elastina: raccomandazioni per risultato intermedio

E' stato rilevato il **genotipo moderatamente sfavorevole**.

La formazione delle fibre elastiche NON è del tutto fisiologica e comporta:

- un contenuto aumento della suscettibilità genetica verso un'accelerazione della perdita di tono e dell'elasticità cutanea e tessutale;
- una maggior facilità di comparsa delle modificazioni dell'invecchiamento legate alla forza di gravità: i tessuti che tendono a scendere verso il basso;
- un'accentuazione dei fenomeni di sclerosi.

Sotto il profilo cosmetologico NON trovano particolare indicazione i cosmeceutici a base di D.M.A.E., la cui principale azione si esplica attraverso una via acetilcolinica a livello della giunzione mioneurale, meno indicata come target d'azione nei pazienti con questo genotipo. Più indicati i cosmeceutici e gli attivi in grado di agire sull'elastina e sulla tonicità tessutale. Indicati trattamenti medico-estetici / estetistici in grado di esercitare un fattivo supporto alle fibre elastiche

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ELN	rs2071307	A	AG

Bibliografia

- He D et al. Polymorphisms in the human tropoelastin gene modify in vitro self-assembly and mechanical properties of elastin-like polypeptides. PLoS One. 2012;7(9):e46130.
- Avantiaggiato A et al. Non-ablative radio-frequency rejuvenation: a histological and bio-molecular report. J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Apr-Jun;30(2 Suppl 1):223-30.
- Tassabehji M et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. Hum Mol Genet. 1998 Jun;7(6):1021-8.
- Szabo Z et al. Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. J Med Genet. 2006 Mar;43(3):255-8. Epub 2005 Aug 5.
- Christiano AM et al. Molecular pathology of the elastic fibers. J Invest Dermatol. 1994 Nov;103(5 Suppl):53S-57S.

Velocità di foto-invecchiamento

Photoaging: introduzione

I radicali liberi non si possono vedere né sentire, sono subdoli e silenziosi, eppure rappresentano un'importante minaccia per il nostro organismo, perché ne possono minare l'integrità, esercitando una vera e propria aggressione cellulare, chiamata stress ossidativo.

In condizioni ottimali l'organismo di una persona sana si difende dallo stress ossidativo attraverso un proprio sistema antiossidante, mediante meccanismi enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutazione) e non enzimatici (vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi, bioflavonoidi, altre sostanze ad azione antiossidante).



Questi meccanismi però sono in grado di neutralizzare solamente quella piccola quantità di radicali liberi che si formano fisiologicamente nella cellula, mentre sono insufficienti a fronteggiare uno stress ossidativo vero e proprio. In particolare lo stress ossidativo può essere definito come un tipo particolare di stress chimico, indotto – a livello locale e/o sistemico – dalla presenza, in un organismo vivente, di un eccesso di specie chimiche ossidanti (SCO), generalmente – ma non esclusivamente – centrate sull'ossigeno (reactive oxygen species, ROS), secondario ad un'aumentata produzione delle stesse e/o a una ridotta efficienza dei fisiologici sistemi di difesa antiossidanti, preposti al loro controllo.

Un aumento dei radicali liberi oltre il valore considerato normale produce pertanto dei danni a livello cellulare, danni che non sono immediati ma che si manifestano inevitabilmente nel tempo, con una compromissione della funzionalità delle cellule e con accentuazione del processo di invecchiamento della stessa cute (photo-aging).

La catalasi è un enzima, appartenente alla classe delle ossido-reduttasi, coinvolto nella detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno. La carenza o l'assenza completa di catalasi (legata a difetti genetici in eterozigosi o in omozigosi) può indurre svariate patologie, come avviene anche con le deficienze di altri enzimi coinvolti nella detossificazione da ROS (come per la superossido dismutasi). Il quadro patologico associato alla deficienza di catalasi è definito acatalasia o acatalasemia.

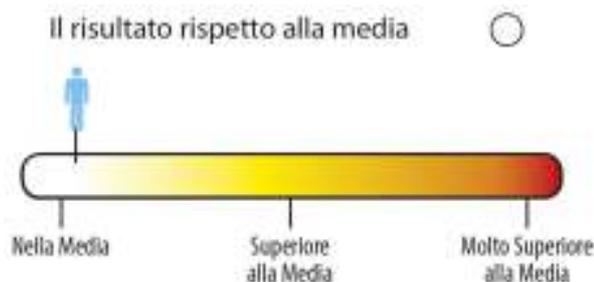
Ultimamente la catalasi ha iniziato ad essere usata anche nell'industria cosmetica in trattamenti per il viso, che la combinano al perossido di idrogeno per aumentare l'ossigenazione delle cellule negli strati superiori dell'epidermide.

La ridotta funzionalità della catalasi, un enzima che contrasta l'azione del perossido di ossigeno, meglio conosciuto come acqua ossigenata, blocca la produzione di melanina con conseguente più facile caduta dei capelli, che perdono la pigmentazione e diventano più rapidamente bianchi, rispetto alla media della popolazione. Ne risente anche la capacità di difesa attiva antiossidante della cute, che risulterebbe così più esposta all'azione nociva dei radicali liberi e quindi al photo-aging, con aumento anche del rischio di dismelanosi (alterazioni della pigmentazione cutanea).



Risultato ottimale

Indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.



Photoaging: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

Risultato genico riscontrato: genotipo con significato **favorevole**.

ASSENZA DI AUMENTO della suscettibilità genetica verso il photo-aging; sussiste infatti una ottimale qualità dei sistemi di difesa anti-ossidante propri del suo organismo.

La variante ricercata NON è associata ad una funzione enzimatica antiossidante indebolita. Nel Suo corpo i radicali liberi vengono degradati in modo ottimale, con buon contenimento del rischio di photoaging. La diminuita capacità antiossidante endogena, cioè propria dell'organismo, rende meno efficace la risposta della cute contro i radicali liberi. Nel Suo caso invece è perfettamente funzionale questa attività enzimatica endogena e quindi resta ottimale la Sua capacità di difesa attiva endogena contro i radicali liberi e contro il photoaging; il tutto anche alla luce della variante favorevole emersa anche a livello del precedente gene.

Di per sé, NON sussiste una specifica indicazione per l'impiego di cosmeceutici agenti contro il photo-aging (esempio a base di antiossidanti per via topica quali Acido Alpha-lipoico, Resveratrolo, etc.).

Utile privilegiare cosmeceutici a buon potere idratante, soprattutto come creme da notte, associate a siero ristrutturante e compattante. Comunque, meglio privilegiare cosmeceutici reattivi nei confronti di varianti sfavorevoli eventualmente riscontratesi a livello degli altri geni analizzati.

Consigli di GenoCosmetica

E' consigliabile farsi indicare i prodotti dal proprio professionista.

Generalmente sono indicati una crema per contorno occhi e labbra ed un siero viso idratante effetto filler.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CAT	rs769217	A	TC
MC1R	rs1805007	T	CC
MMP1	rs495366	G	GG
SOD2	rs4880	T	TC
STXBP5L	rs322458	C	AA

Bibliografia

Peres PS et al. **Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin.** J Photochem Photobiol B. 2011 May 3;103(2):93-7.

Lu L et al. **Association of the 389 C/T polymorphism of the catalase gene with susceptibility to vitiligo: a meta-analysis.** Clin Exp Dermatol. 2014 Jun;39(4):454-60.

Song GG et al. **The CTLA-4 +49 A/G, CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis.** Mol Biol Rep. 2013 Apr;40(4):2985-93.

He C et al. **Polymorphisms in genes involved in oxidative stress and their interactions with lifestyle factors on skin cancer risk.** J Dermatol Sci. 2010 Oct;60(1):54-6.

Gavalas NG et al. **Analysis of allelic variants in the catalase gene in patients with the skin depigmenting disorder vitiligo.** Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jul 14;345(4):1586-91.
Epub 2006 May 19.

Sander CS et al. **Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo.** J Invest Dermatol. 2002 Apr;118(4):618-25.

Koepke JI et al. **Progeric effects of catalase inactivation in human cells.** Toxicol Appl Pharmacol. 2008 Oct 1;232(1):99-108.

Rimodellamento della matrice e skin aging

Introduzione

Le metalloproteinasi della matrice (MMPs) svolgono un ruolo importante nel rimodellamento vascolare e nell'indurimento delle arterie che accompagna l'invecchiamento. D'altro canto i fibroblasti del tessuto connettivo producono fisiologicamente solo piccole quantità di metalloproteinasi (collagenasi e stromelisinasi), che agiscono sulla matrice extracellulare ed invece notevoli quantità di inibitori delle metalloproteinasi di matrice (TIMP-1 e TIMP-2). Ma in risposta a stimoli nocivi, quali ferite, processi infiammatori, stress ossidativo, glicazione ed altro, diventano eccessivamente attivi, producendo troppe metalloproteinasi, che danneggiano il collagene, ne favoriscono i danni e compromettono la qualità e la compattezza della stessa matrice extracellulare. Questa condizione viene chiamata fibroblasto dal fenotipo senescente. In questo contesto un'eccessiva presenza di metalloproteinasi di matrice comporta un processo di crono-aging accelerato.

Nel derma abbiamo pertanto un continuo rimaneggiamento dei componenti biologici. Le metalloproteinasi idrolizzano le macromolecole della cute ed il fibroblasto le riforma. E' importante regolare questo sistema migliorando lo stato del derma. I polimorfismi genomici "regolano" l'attività di queste metalloproteinasi, con le indirette conseguenze sulla funzionalità della matrice e sul processo di invecchiamento anche cutaneo.



Risultato non ottimale

NON OTTIMALE funzionalità dei processi di ricambio in seno alla cute (rapporto metallo-proteinasi e loro inibitori).



Metalloproteinasi : raccomandazioni per risultato NON OTTIMALE

Nel derma abbiamo un continuo rimaneggiamento dei componenti biologici. Le metalloproteinasi idrolizzano le macromolecole della cute ed il fibroblasto le riforma. Per contrastare l'invecchiamento cutaneo occorre pertanto regolare questo sistema, migliorando lo stato del derma.

Le metalloproteinasi (MMPs) sono un gruppo di enzimi proteolitici molto importanti e la loro funzione è eliminare le cellule „vecchie” per fare posto a quelle “nuove”. Le MMPs sono controllate dai TIMPs (Inibitori Tissutali delle Metalloproteinasi).

La degradazione del collagene è seguita da sintesi e riparazione, che, come per tutti i tipi di guarigione delle ferite, è spesso imperfetta e questo favorisce la formazione di rughe via via più profonde.

E' basilare in un corretto programma antiaging completo ridurre le funzioni cataboliche della cute rallentando l'attività delle metalloproteinasi, soprattutto in quei genotipi che vedono intrinsecamente accelerata e in modo assai elevato la loro attività, proprio come in questo caso.

Nel suo caso si è riscontrato infatti il genotipo omozigote, che presenta un significativo aumento della attività enzimatica delle metalloproteinasi, con rimaneggiamento marcatamente sfavorevole del turnover cutaneo e aumento a sua volta assai significativo della suscettibilità genetica verso le rughe cutanee.

Il genotipo omozigote evidenzia anche un decisamente più facile danneggiamento del microcircolo, con accelerazione dell'invecchiamento vascolare, stabilendo, talvolta, un circolo vizioso negativo, che porta a maggiori alterazioni in seno alla matrice, con conseguente accelerazione dell'invecchiamento della stessa pelle.

Nell'insieme con questo genotipo, rispetto alla media della popolazione, si ha un'eccessiva presenza

di metalloproteinasi e ne deriva, stante la condizione omozigote e quindi data la presenza di entrambi gli alleli “sfavorevoli”, un processo di cronoaging marcatamente accelerato.

Assai indicati i cosmetici agenti come inibitori delle metalloproteinasi (TIMP1 e TIMP2), così come, sul piano orale, risulta utile l'integrazione con tè verde (altamente titolato in epigalattocatechine gallato), sia come bevanda che come supplemento orale. Infatti quando altamente titolato in epifgalattocatechine gallato, il tè verde svolge a livello sistemico e locale un'ottima azione inibitoria delle metalloproteinasi, con vantaggio contro il processo di crono-aging cutaneo. Se assunto come bevanda, lasciare in infusione per non meno 10 minuti e berne almeno tre tazze al giorno.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MMP1	rs495366	G	GG

Bibliografia

Vierkotter A et al. **MMP-1 and -3 promoter variants are indicative of a common susceptibility for skin and lung aging: results from a cohort of elderly women (SALIA).** J Invest Dermatol. 2015 May;135(5):1268-74.

Vlaykova T et al. **Investigation of the role of MMP3 -1171insA polymorphism in cutaneous malignant melanoma - a preliminary study.** Biotechnol Biotechnol Equip. 2014 Sep 3;28(5):904-910. Epub 2014 Nov 13.

Pittayapruek P et al. **Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis.** Int J Mol Sci. 2016 Jun 2;17(6).

Amano S et al. **Protective effect of matrix metalloproteinase inhibitors against epidermal basement membrane damage: skin equivalents partially mimic photoageing process.** Br J Dermatol. 2005 Dec;153 Suppl 2:37-46.

Malemud C. **Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview.** Front Biosci. 2006 May 1;11:1696-701.

Idratazione e acido ialuronico

Introduzione

L'acido ialuronico è uno dei componenti fondamentali dei tessuti connettivi dell'uomo e degli altri mammiferi. Conferisce alla pelle quelle sue particolari proprietà di resistenza e mantenimento della forma. Una sua mancanza determina un indebolimento della pelle promuovendo la formazione di rughe e inestetismi. La sua concentrazione nei tessuti del corpo tende a diminuire con l'avanzare dell'età.

Funzioni

Nella matrice amorfa di tessuto connettivo l'acido ialuronico si occupa di mantenerne il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità, poiché si dispone nello spazio in una conformazione aggregata incamerando così un notevole numero di molecole d'acqua. È anche in grado di agire come sostanza cementante e come molecola anti-urto nonché come efficiente lubrificante prevenendo il danneggiamento delle cellule del tessuto da stress fisici.

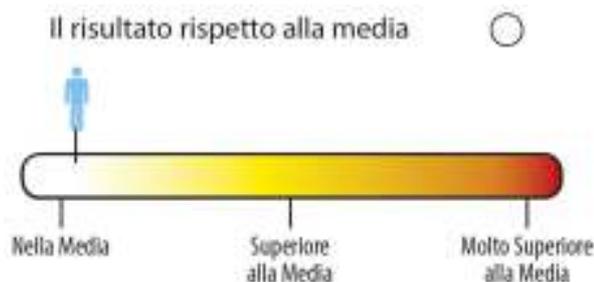
L'estrema lunghezza della molecola insieme al suo alto grado di idratazione permette a più polimeri di acido ialuronico di organizzarsi a formare una struttura di tipo reticolare che ha due principali funzioni:

- creare un'impalcatura molecolare per mantenere la forma e il tono del tessuto;
- funzionare come filtro contro la diffusione libera nel tessuto di particolari sostanze, batteri, agenti infettanti.

L'acido ialuronico è il glicosaminoglicano più diffuso nella sostanza fondamentale e raggiunge il massimo della concentrazione proprio nei tessuti acquosi, quali il liquido sinoviale, nel cordone ombelicale e nel corpo vitreo.

Risultato OTTIMALE

Risultato ottimale: non si evidenzia l'utilità di una specifica categoria di cosmeceutici.



Risultato favorevole

L'acido ialuronico, grazie alle sue capacità idratanti ed antiossidanti, conferisce alla pelle le sue particolari proprietà di resistenza e mantenimento della forma e della texture. La sua concentrazione nei tessuti del corpo tende a diminuire con l'avanzare dell'età ed è per questo che la sua riduzione determina un indebolimento della pelle, promuovendo la formazione di rughe ed inestetismi.

Nel Suo DNA NON è stata rilevata alcuna variante genetica sfavorevole, quindi NON si assiste ad una accentuazione della riduzione della concentrazione di acido ialuronico in seno ai tessuti, NON andando a favorire la comparsa delle rughe e la secchezza cutanea. Ne deriva un buon mantenimento della capacità di filtro e di barriera dell'epidermide, della capacità di cicatrizzazione, delle difese e risposte immunitarie locali, della produzione di sebo, così come della secrezione ormonale, e del turnover cellulare.

Non si evidenzia l'utilità di una specifica categoria di cosmeceutici; comunque utili e lievemente preferibili sia i trattamenti di photo-aging cutaneo che i cosmetici ad azione neo-collagenasica, compatibilmente con quanto evidenziatosi nell'analisi degli altri geni presi in considerazione.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL6	rs1800795	G	GC
SSBP2	rs454578	G	AG

Infiammazione cutanea, acne e sebo

Introduzione

Il gene del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), codifica per una citochina pro-infiammatoria pleiotropica cioè in grado di svolgere numerose funzioni di regolazione sulle risposte immunitarie. IL TNF α è anche un importante mediatore delle risposte infiammatorie sia acute che croniche.

Il polimorfismo analizzato consiste di una sostituzione di una G (guanina) con una A (adenina). Studi in vitro e in vivo hanno evidenziato come la presenza dell'allele A risulti associata a una maggiore produzione della molecola stessa, implementando la condizione pro-infiammatoria.

L'infiammazione svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'acne, e le citochine pro-infiammatorie sono fattori chiave in questi eventi.



Acne e eccesso di sebo si accompagnano infatti a un'infiammazione della cute, per cui il contenimento delle risposte infiammatorie è parte integrante della terapia volta a contrastare la tendenza a manifestare acne e pelle grassa.

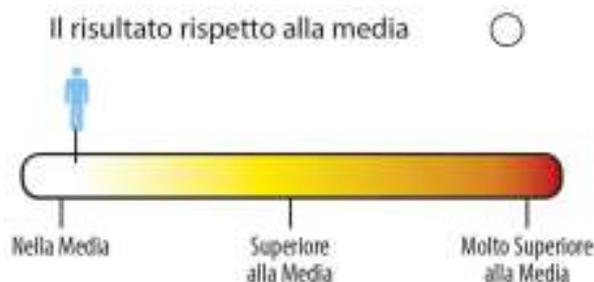
Il fattore di necrosi tumorale (TNF α) è una molecola centrale codificata da un gene che mostra un elevato livello di polimorfismi genetici soprattutto nella sua regione promotore. È stato dimostrato che i polimorfismi dei singoli nucleotidi (SNPs) del gene TNF α sono associati ad un aumento del rischio di sviluppare malattie infiammatorie croniche e alla suscettibilità verso l'acne così come verso un'eccessiva produzione di sebo a livello cutaneo.

Verificare quindi la qualità della risposta infiammatoria risulta quindi utile per il contenimento di queste

problematiche di pelle.

Risultato ottimale

Indicato l'impiego di cosmetici in grado di proteggere il collagene e di stimolarne la formazione (azione neo-collagenasica), parallelamente alla protezione delle fibre di elastina.



Elastina: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

Acne e eccesso di sebo si accompagnano a un'inflammatione della cute, per cui il contenimento delle risposte infiammatorie è parte integrante della terapia volta a contrastare la tendenza a manifestare acne e pelle grassa. Il genotipo riscontrato non evidenzia la presenza del polimorfismo sfavorevole e quindi non risulta presente un'accentuata suscettibilità genetica verso l'aumento del rischio di poter manifestare processi infiammatori in grado di alimentare un'eccessiva formazione di sebo e conseguentemente di acne. A livello cosmeceutico NON si ha necessità d'impiego di creme apportanti attivi inibitori dei processi infiammatori; più indicato l'impiego di cosmetici in grado di proteggere il collagene e di stimolarne la formazione (azione neo-collagenasica), parallelamente alla protezione delle fibre di elastina. Evitare cosmeceutici eccessivamente "ricchi"; ottimi invece quelli ad azione idratante. Il tutto compatibilmente con quanto emerso nell'analisi degli altri geni presi in considerazione.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
TNF-alpha	rs1800629	A	GG

Bibliografia

Bibliografia in breve

Al.Shobaili HA et al. Tumor necrosis factor- α -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. J Dermatol Sci. 2012 Oct;68(1):52-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.001.

Li L et al. The tumour necrosis factor- α 308G>A genetic polymorphism may contribute to the pathogenesis of acne: a meta-analysis. Clin Exp Dermatol. 2015 Aug;40(6):682-7.

Yang JK et al. TNF-308 G/A polymorphism and risk of acne vulgaris: a meta-analysis. PLoS One 2014 Feb 3;9(2):e87806.

Agodi A et al. Role of the TNFA -308G > A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a Sicilian population. Ann Ig. 2012 Sep-Oct;24(5):351-7.

Szabò K et al. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. Hum Immunol. 2011 Sep;72(9):766-73. doi: 10.1016/j.humimm.2011.05.012.

Baz K et al. Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. Arch Dermatol Res. 2008 Aug;300(7):371-6.

Melanocortina e pigmentazione

Introduzione

Il gene **MC1R** fornisce istruzioni per sintetizzare una proteina chiamata “recettore della melanocortina 1”. Questo recettore gioca un ruolo importante nella pigmentazione normale. Il recettore si trova principalmente sulla superficie dei melanociti, che sono cellule specializzate nel produrre un pigmento chiamato melanina.

La melanina è la sostanza che dà a pelle, capelli, occhi il loro colore. La melanina si trova anche nel tessuto sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio (retina), dove svolge un ruolo nella visione normale. I melanociti hanno due forme di melanina: eumelanina e feomelanina. Le quantità relative di questi due pigmenti aiutano a determinare il colore dei capelli e della pelle di una persona. Le persone che producono per lo più eumelanina tendono ad avere i capelli castani o neri e la pelle scura che abbronzano facilmente.

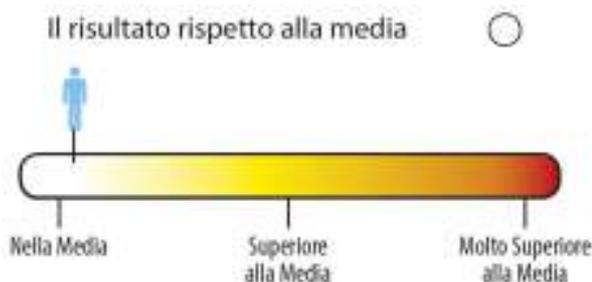


La eumelanina inoltre protegge la pelle dai danni causati dai raggi ultravioletti (UV) del sole. Le persone che producono per lo più feomelanina tendono ad avere i capelli rossi o biondi, lentiggini e la pelle di colore chiaro che abbronzano poco. Poiché la feomelanina non protegge a sufficienza la pelle dalle radiazioni UV, le persone con più feomelanina hanno un aumentato rischio di danni alla pelle causati dall'esposizione al sole. Quando si attiva il recettore, si innesca una serie di reazioni chimiche all'interno dei melanociti che stimolano queste cellule al fine di sintetizzare la eumelanina. Se il recettore non è attivato o è bloccato, i melanociti sintetizzano al contrario feomelanina invece di eumelanina.

Variazioni comuni (polimorfismi) del gene **MC1R** sono associate a normali differenze in pelle e colore dei capelli. Alcune variazioni genetiche sono più comuni nelle persone con i capelli rossi, pelle chiara, lentiggini, e una maggiore sensibilità all'esposizione al sole. Questi polimorfismi MC1R riducono la capacità del recettore di melanocortina 1 di stimolare la produzione della eumelanina, la sostanza protettiva.

Risultato ottimale

Indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.



Melanocortina: raccomandazioni per risultato OTTIMALE

ASSENZA di mutazioni del gene della melanocortina, con fisiologica produzione dei pigmenti protettivi a livello cutaneo e assenza di aumentata suscettibilità anche verso le neoplasie della cute.

Nel suo caso si è riscontrato il **genotipo omozigote favorevole**, che attiva il recettore. Quando si attiva quest'ultimo si innescano una serie di reazioni chimiche all'interno dei melanociti, che stimolano queste cellule a sintetizzare la eumelanina, cioè il pigmento protettivo.

Si tratta pertanto di un genotipo che, oltre a proteggere e a favorire la rigenerazione della cute, contrasta attivamente anche il photo-aging.

Non sussiste una particolare controindicazione verso le lampade UV e verso l'esposizione alla luce solare, ma occorre sempre utilizzare un'adeguata protezione topica.

Consigli di GenoCosmetica

E' consigliabile farsi indicare i prodotti dal proprio professionista.

Generalmente è indicata una crema viso con proprietà lenitive, sfiammanti e calmanti.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MC1R	rs1805007	T	CC

Bibliografia

Liu F et al. **The MC1R Gene and Youthful Looks.** Curr Biol. 2016 May 9;26(9):1213-20.

Tschachier E. **The Influence of MC1R Variants on Facial Aging Rate.**J Investig Dermatol Symp Proc. 2015 Jul;17(1):17.

Koppula SV et al. **Identification of common polymorphisms in the coding sequence of the human MSH receptor (MC1R) with possible biological effects.** Hum Mutat. 1997;9(1):30-6.

Sturm RA. **Molecular genetics of human pigmentation diversity.** Hum Mol Genet. 2009 Apr 15;18(R1):R9-17.

Sturm RA et al. **Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation.** Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;994:348-58.

Sturm RA et al. **The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes.** Pigment Cell Res. 2003 Jun;16(3):266-72.



Velocità di invecchiamento e stress ossidativo_

L'infiammazione è un processo biologico complesso associato alla risposta immunitaria utile a favorire processi di difesa dall'ospite (protezione verso le infezioni) e di riparo dei tessuti interessati da lesioni di natura chimica, biologica o fisica.

La risposta infiammatoria coinvolge componenti cellulari e mediatori di varia natura sia circolanti sia residenti o prodotti nei tessuti a seguito dell'azione degli stimoli lesivi.

Tutti i fattori immuno-vascolari dell'infiammazione agiscono in modo coordinato e controllato in modo da produrre la maggiore efficacia del processo e, al contempo, da prevenirne gli effetti avversi legati alla mancata risoluzione della risposta infiammatoria stessa una volta che si esaurisce il suo ruolo.

Infatti, le risposte infiammatorie hanno una forte capacità di amplificazione che può essere molto evidente negli eventi acuti di danno e risposta all'ospite.

Questa capacità, se non modulata da processi di proporzionalità allo stimolo lesivo e di controllo retrogrado (ad es. dettati dall'asse ACTH-cortisolo e da fattori solubili prodotti dalle stesse cellule immunitarie o vascolari attivate durante la risposta infiammatoria), può produrre effetti acuti o cronici anche gravi sia a livello locale sia sistemici.

Nel caso della cronicizzazione di eventi infiammatori può avere altrettanta rilevanza fisio-patologica. Molte patologie su base cronico-degenerativa associate all'invecchiamento, sono legate allo sviluppo dei processi infiammatori cronici (ovvero che producono eventi a carattere sub-clinico evidenziabili solo con analisi di marcatori di laboratorio).

Nel tempo questi processi possono essere potenzialmente molto pericolosi e decisivi per la prognosi generale.

È infatti noto che eventi di infiammazione cronica accelerano l'invecchiamento dei tessuti e causano danni metabolici quali ad esempio resistenza insulinica e alterazioni della risposta a fattori anabolizzanti e xenobiotici con azione tumorale.

Questo ruolo dell'infiammazione è alla base di una delle ipotesi più rilevanti prodotte al fine di spiegare i meccanismi di invecchiamento che vede nella produzione di mediatori e intermedi tossici (quali ad esempio: citochine e specie reattive dell'ossigeno), dei fattori endogeni di potenziale tossicità a livello di cellule e tessuti.

Nell'infiammazione cronica questa tossicità si eserciterebbe con continuità nel tempo a produrre danni che cumulano nella produzione di un fenotipo invecchiato.

Questo test fornisce un profilo dei principali polimorfismi associati a geni che codificano per fattori

implicati nei meccanismi infiammatori, determinando una maggiore o minore reattività del sistema immunitario a stimoli pro-infiammatori. Questo grado di reattività può quindi condizionare lo stato di salute generale anche influenzando la velocità dei processi di invecchiamento cellulare e gli esiti metabolici conseguenti di un individuo.

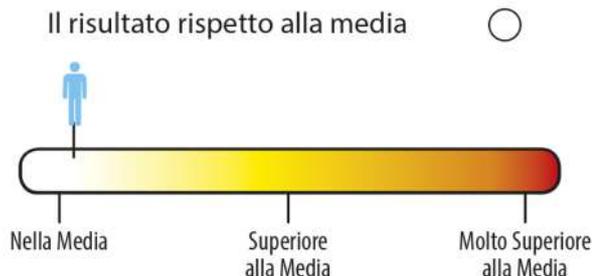
Oltre al saggio di suscettibilità infiammatoria, in questo ambito sono studiati tratti che influenzano i livelli di fattori essenziali (introdotti con l'alimentazione) e costitutivi che esercitano azione protettiva verso gli effetti avversi dei processi infiammatori, tra i quali spiccano quelli prodotti da eventi di stress ossidativo, e la tossicità degli xenobiotici (tossici ambientali di varia natura che includono: inquinanti, farmaci, ecc.) che possono altresì implicare processi pro-ossidanti e di alterazione dell'equilibrio ossidoriduttivo (redox) delle cellule e dei fluidi biologici.

Tra questi sono particolarmente importanti i tratti che influenzano i livelli di vitamina E e di selenio, nonché di enzimi coinvolti in alcuni dei meccanismi responsabili della detossificazione di ROS e di altre specie reattive con azione pro-ossidante.

Tra questi sono particolarmente rilevanti tratti che interessano geni legati al sistema di trascrizione Nrf2/Keap1 che controlla la sequenza di consenso ARE (antioxidant responsive element) (1) quali alcune forme della glutazione trasferasi e della glutazione perossidasi selenio-dipendente, ma anche della chinone-reduttasi e della superossido dismutasi.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo di polimorfismi rilevato identifica una bassa suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.



Raccomandazioni

Il test rivela polimorfismi favorevoli e quindi una bassa suscettibilità a sviluppare stress ossidativi e danni da processi di tossicità cellulare. Tuttavia nei periodi dove il lavoro è più elevato ed intenso è consigliabile non trascurare il consumo di alimenti di fattori antiossidanti vegetali come (polifenoli, bioflonadoidi, curcuminoidi), vitaminici (vitamina C, E, betacarotene), micronutrienti ed enzimi (selenio, zinco, coenzima Q10)

Ricordiamo che il fumo e dormire un'insufficiente numero di ore (meno di 8) hanno un effetto negativo nei confronti dello stress ossidativo.

Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con quanto riassunto nel pannello sulla "Suscettibilità infiammatoria" per promuovere i principali presidi di salute e anti-invecchiamento associati agli stili di vita.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
GSTP1	rs1695	G	AG
NQO1	rs1800566	A	CC
SOD2	rs4880	A	TC
SOD3	rs699473	C	TT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Le indagini molecolari utili a verificare l'espressione delle difese antiossidanti e di detossificazione cellulare, così come quelle del danno da stress ossidativo sono ampiamente descritte in letteratura. Saggi di attività del sistema Nrf2/ARE e degli eventi di trascrizione genica che si sviluppano a valle di esso, possono essere svolti in laboratori specializzati che possono determinare anche il grado di



espressione delle proteine e della loro attività biologica associata ai processi di difesa cellulare. Altri test possono valutare lo status della vitamina E e il suo metabolismo che implica proprio l'indagine di alcune delle proteine tra quelle codificate dai geni i cui polimorfismi sono studiati in questo pannello.

La vitamina E, la cui forma più abbondante nelle nostre cellule e nelle lipoproteine è l'alfa-tocoferolo, è uno dei fattori più importanti tra gli antiossidanti liposolubili. Viene introdotta con i grassi alimentari e in particolare con quelli di origine vegetale (semi, oli e derivati). Soggetti con bassi livelli di vitamina E, o comunque con un apporto insufficiente a far fronte all'esposizione ad eventi di stress, sono più predisposti a malattie croniche. In presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5, i livelli di vitamina E possono essere più elevati e quindi è più facile raggiungere uno status vitaminico ottimale.

I polimorfismi del CYP4F2 possono influenzare il catabolismo di questa vitamina e quindi i livelli e la sua funzione biologica. Soggetti con mutazioni sfavorevoli di questa forma del citocromo P 450 possono avere bassi livelli della vitamina e anche di altri lipidi di significato vitaminico (fillochinone o vitamina K e lipidi attivati derivanti dall'acido arachidonico).

Bibliografia

- Moran et al. (1999) . A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphis
- Hu in Diamond (2003) . Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res* 63(12): 3347-3351
- Nadif et al. (2005) . Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res* 39(12): 1345-1350
- Ahmetov II., et al. SOD2 gene polymorphism and muscle damage markers in elite athletes. *Free Radic Res.* 2014 Aug;48(8):948-55.
- Fisher-Wellman K., et al. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.* 2009 Jan 13;8:1.
- Powers SK., et al. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1243-76.
- Sahlin K., et al. Ultraendurance exercise increases the production of reactive oxygen species in isolated mitochondria from human skeletal muscle.
- J Appl Physiol* (1985). 2010 Apr;108(4):780-7. Powers SK., et al. Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle. *Compr Physiol.* 2011 Apr;1(2):941-69.
- Bresciani G., et al. The Ala16Val MnSOD gene polymorphism modulates oxidative response to exercise. *Clin Biochem.* 2013 Mar;46(4-5):335-40.
- Marin DP., et al. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring. *Int Immunopharmacol.* 2013 Oct;17(2):462-70.
- Rajaraman, et al. Oxidative response gene polymorphisms and risk of adult brain tumors. *Neuro Oncol.* 2008 Oct;10(5):709-15.
- Berran Yucesoy, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicol Sci.* 2012 Sep;129(1):166-73.
- Macintyre, GSTP1 and TNF Gene Variants and Associations between Air Pollution and Incident Childhood Asthma: The Traffic, Asthma and Genetics (TAG) Study. *Environ Health Perspect.* 2014 Apr;122(4):418-24

Risposta endogena antiossidante e detossificante

Introduzione

Tutte le cellule e i fluidi biologici dell'organismo sono costantemente esposti a specie reattive derivanti da ossigeno, azoto, cloro e da molecole provenienti dall'ambiente esterno o prodotte durante il metabolismo dei vari organi.

Complessivamente queste specie vengono spesso identificate col termine di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e includono sia specie radicaliche (note anche come radicali liberi, che includono l'anione superossido e il radicale idrossile) che non-radicaliche, quali ad esempio il perossido di idrogeno e l'ipoclorito (conosciute con i termini comuni di acqua ossigenata e varichina).

Il flusso endogeno di specie reattive può aumentare nel caso di lesioni infiammatorie e stati degenerativi di organi e tessuti o ad esempio nelle condizioni di stress indotte da eccesso di attività fisica. Questo aumento viene tollerato sino a certi livelli oltre i quali i ROS producono un'azione tossica con varie conseguenze di danno sulle molecole che compongono le nostre cellule inclusi effetti mutageni (danni al DNA). Queste conseguenze sono spesso descritte col termine generico di stress ossidativo e sono un fattore di rischio importante per l'accelerazione dei processi di invecchiamento di cellule e tessuti, e per lo sviluppo di lesioni metaboliche.

L'organismo possiede sistemi di difesa molto efficaci per proteggerci da questa condizione in effetti, come enzimi in grado di metabolizzare o sequestrare ROS, o sostanze che funzionano da antiossidanti o trappole chimiche.

Il livello di suscettibilità allo stress ossidativo e quindi ai danni che ad essi sono associati, è determinato in parte a livello genetico e in parte da fattori ambientali che includono:

1. il grado di esposizione a ROS esogeni o ad abitudini che promuovono eventi maggiori di tossicità, danno metabolico e stati infiammatori cronici in genere, quali ad esempio alcune terapie farmacologiche o l'abuso di alcol e droghe, il fumo da tabacco, ecc.,
2. l'assunzione di fattori protettivi essenziali con la dieta e
3. il mantenimento di stili di vita attivi che favoriscono il controllo metabolico e i processi di detossificazione. Infatti, se da un lato l'eccesso di esposizione ai ROS può causare effetti di tossicità, l'esposizione a condizioni di danno sub-massimale da ROS è un fattore allenante i processi di detossificazione e difesa verso queste stesse specie molecolari e anche verso altri agenti stressogeni endogeni o esogeni.

Questo tipo di risposta compensatoria si è sviluppata negli organismi superiori a produrre un sistema di difesa antiossidante e citoprotettivo inducibile. Il sistema è regolato principalmente a livello trascrizionale dove, in risposta ad uno “stress chimico” in genere di tipo pro-ossidante, molte decine di geni vengono influenzati contemporaneamente grazie all'azione coordinata del fattore di trascrizione Nrf2 che agisce sul sistema di risposta nucleare ARE.

Sono numerosi i fattori in grado di attivare la risposta Nrf2/ARE dipendente dei vari tessuti quindi l'espressione di geni che includono ad esempio la famiglia di enzimi che costituiscono il sistema di difesa cellulare glutatione-mediata, alcune trasferasi e numerose ossidasi, e sistemi di trasporto ed eliminazione di tossici dall'organismo.

Il pannello di polimorfismi saggiati in questo test studia alcuni di questi geni (quali GSTP1, GPX1, SOD e NQO1) e anche alcuni geni che condizionano metabolismo e azione antiossidante di selenio e vitamina E, due fattori di origine alimentare con un ruolo chiave nei processi di difesa antiossidante, e in particolare anti-lipoperossidativa, di cellule e tessuti (1-3).

Difetti determinati a livello genetico della risposta di detossificazione e antiossidante di cellule e tessuti possono promuovere processi di invecchiamento accelerato implicando un'aumentata suscettibilità a sviluppare malattie età-correlate e da stress.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo di polimorfismi rilevato non identifica alcuna particolare suscettibilità a sviluppare difetti dei processi di detossificazione e difesa antiossidante dell'organismo.



Raccomandazioni

Il test non rivela tratti sfavorevoli associati a un difetto di geni che prevengono lo stress ossidativo e i processi di tossicità cellulare. Se questo profilo è associato a un buon esito del pannello di suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato, si prefigura un assetto genetico favorevole che predispone a un fenotipo da invecchiamento di successo. Ovviamente il test verifica solo una parte dei tratti associati a questo fenotipo positivo che potranno essere determinati in futuro grazie agli sviluppi scientifici che implementeranno il test fornendo anche altri strumenti di medicina predittiva e personalizzata. Questa ipotesi va supportata da una verifica dello stato di salute generale e degli stili di vita praticati. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con quanto riassunto nel pannello precedente di questo capitolo sulla “Suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato” per promuovere i principali presidi di salute e anti-invecchiamento associati agli stili di vita.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs12272004	A	CC
APOA5	rs964184	G	CC
CYP4F2	rs2108622	T	TC
GSTP1	rs1695	G	AG
NAT2	rs1495741	A	AA
NQO1	rs1800566	A	CC
PON1	rs662	C	AA
SCARB1	rs11057830	A	AA

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
SOD2	rs4880	G	TC
SOD3	rs699473	C	TT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Le indagini molecolari utili a verificare l'espressione delle difese antiossidanti e di detossificazione cellulare, così come quelle del danno da stress ossidativo sono ampiamente descritte in letteratura (1).

Saggi di attività del sistema Nrf2/ARE e degli eventi di trascrizione genica che si sviluppano a valle di esso, possono essere svolti in laboratori specializzati che possono determinare anche il grado di espressione delle proteine e della loro attività biologica associata ai processi di difesa cellulare. Altri test possono valutare lo status della vitamina E e del selenio e il loro metabolismo (3-4) che implica proprio l'indagine di alcune delle proteine tra quelle codificate dai geni i cui polimorfismi sono studiati in questo pannello.

Il selenio è uno degli oligoelementi più importanti per la difesa antiossidante e detossificante dell'organismo umano. Numerosi studi dimostrano che livelli ottimali di selenio nel nostro corpo hanno un effetto antitumorale e in genere un effetto di protezione per la salute. Questo minerale è presente in tracce nel nostro organismo e localizzato nella porzione funzionale di oltre 20 proteine sotto forma dell'amminoacido selenocisteina.

Tra queste proteine sono incluse la GPX e la selenoproteina P che hanno proprietà antiossidanti caratteristiche anche di altre selenoproteine. Il gene SEPP-1, responsabile del trasporto del selenio, influenza i livelli di selenio nel nostro corpo.

La vitamina E, la cui forma più abbondante nelle nostre cellule e nelle lipoproteine è l'alfa-tocoferolo, è uno dei fattori più importanti tra gli antiossidanti liposolubili. Viene introdotta con i grassi alimentari e in particolare con quelli di origine vegetale (semi, oli e derivati). Soggetti con bassi livelli di vitamina E, o comunque con un apporto insufficiente a far fronte all'esposizione ad eventi di stress, sono più predisposti a malattie croniche (3-4). In presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5, i livelli di vitamina E possono essere più elevati e quindi è più facile raggiungere uno status vitaminico ottimale.

I polimorfismi del CYP4F2 possono influenzare il catabolismo di questa vitamina e quindi i livelli e la sua funzione biologica. Soggetti con mutazioni sfavorevoli di questa forma del citocromo P 450 possono avere bassi livelli della vitamina e anche di altri lipidi di significato vitaminico (fillochinone o vitamina K e lipidi attivati derivanti dall'acido arachidonico).

Bibliografia

Galli F., Piroddi M., Annetti C., Aisa C., Floridi E., Floridi A. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 240-260.

Galli F, Azzi, A. Present trends in vitamin E research. *Biofactors*. 2010;36:33-42. Galli F., Iuliano L. La supplementazione umana con vitamina E. *Progress In Nutrition*, 2010. 12(3), 219-234.

Bartolini D. et al. Biochemistry and Nutrition of Selenium: From Inorganic Forms to Endogenous Proteins. In: *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, 2014, chapter 9; 268-327

Claudio Santi and Caterina Tidei (Eds), Bentham Science Publishers

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della risposta endogena antiossidante detossificante:

Berran Yucesoy, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicol Sci*. 2012 Sep;129(1):166-73.

Canova C., et al. PM10-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology*. 2012 Jul;23(4):607-15. Cho HY. Genomic Structure and Variation of Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 286524.

Dahabreh IJ., et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2010 Oct;12(10): 606-15.

Ferrucci et al. (2009) . Common variation in the beta-carotene 15,15' monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 84(2):123-33

Franko, et al. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. *J Biomed Biotechnol*. 2009;2009:493083.

Liang S, et al. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: an updated meta-analysis of case-control studies. *Respirology*. 2013 Jul;18(5):774-83.

Macintyre, GSTP1 and TNF Gene Variants and Associations between Air Pollution and Incident Childhood Asthma: The Traffic, Asthma and Genetics (TAG) Study. *Environ Health Perspect*. 2014 Apr;122(4):418-24

Major et.al. Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating Vitamina E levels. *Hum Mol Genet* 20(19): 3876-3883

Méplan C., et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to Selenio supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *FASEB J* 21(12): 3063-3074

Méplan C., et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2010 Jun;31(6):1074-9.

Montserrat, et al. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background. *Pharmacogenet Genomics*. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Apr;21(4):231-6.

Rajaraman, et al. Oxidative response gene polymorphisms and risk of adult brain tumors. *Neuro Oncol*. 2008 Oct;10(5):709-15.

Ranade K., et al. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2346-50.

Saldivar, et al. An association between a NQO1 genetic polymorphism and risk of lung cancer. *Mutat Res*. 2005 Apr 4;71-8.

Siedlinski, et al. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):986-92.

Sørheim IC, et al. Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 Gene are associated with emphysema in COPD. *COPD*. 2010 August ; 7(4): 262–268.



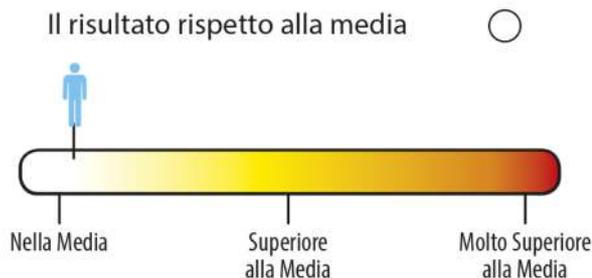
Suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato

Introduzione

I tratti che possono influenzare il livello di risposta infiammatoria descritti in questo pannello, includono geni che esprimono citochine prodotte principalmente dai globuli bianchi (monociti e linfociti) ma anche in altri distretti coinvolti direttamente o secondariamente nelle risposte funzionali e metaboliche all'infiammazione. Le citochine più precoci prodotte dai monociti come la IL-1b e il TNFa, regolano processi metabolici e di morte cellulare sia delle stesse cellule infiammatorie sia di cellule tumorali e batteriche. La IL-6 è una monochina tardiva prodotta anche in molti altri tipi di cellule e tessuti nei quali contribuisce a controllare le fasi avanzate delle risposte infiammatorie e in particolare gli effetti metabolici che ne conseguono; questi includono il controllo dei processi energetici e di catabolismo proteico di tessuti quali fegato e muscolo. Anche nel caso di sindromi infiammatorie e stati degenerativi gravi gli effetti metabolici di questa citochina possono estendersi sino a produrre ipercatabolismo e malnutrizione calorico-proteica. La IL10 prodotta da monociti e linfociti T regolatori, regola la produzione di altre citochine quali IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF- α e GM-CSF svolgendo di fatto un'azione di feedback sulla risposta infiammatoria. Visto il ruolo dell'infiammazione nei processi d'invecchiamento, i polimorfismi saggiati in questo pannello possono essere utili nel definire il grado di suscettibilità a sviluppare eventi avversi e un rischio aumentato di malattie età-correlate quali: disordini metabolici maggiori, neurodegenerazione e cancro. Altri polimorfismi associati a questo tipo di suscettibilità includono tratti includono quelli del gene TCF7L2 che è stato, un tratto identificato discriminare di fenotipi di invecchiamento di successo da altri in cui prevalgono condizioni metaboliche quali diabete e danno cardiovascolare (2), e quelli del gene TERC che regola la lunghezza dei telomeri. Questi costituiscono le parti terminali dei cromosomi e sono composti da una sequenza di DNA ripetitivo (TTAGGG). I telomeri, tendono ad accorciarsi nel corso della vita, costituendo una sorta di pacemaker (orologio biologico) molecolare dell'invecchiamento cellulare. La velocità di accorciamento dei telomeri oltre che dalla presenza della variante del gene TERC, dipende anche da numerosi fattori ambientali. Studi recenti suggeriscono che la variante sfavorevole del gene TERC produce un invecchiamento biologico prematuro di circa 3-4 anni rispetto alla popolazione che non la possiede (3).

Livello di suscettibilità 1

Il profilo rilevato suggerisce una suscettibilità infiammatoria nella media della popolazione sana di riferimento.



Raccomandazioni

L'assenza di tratti polimorfici associati a un aumento della suscettibilità infiammatoria determinata sulla base del pannello studiato in questo test, è un'informazione positiva. Questa informazione non esclude comunque che altri tratti sfavorevoli possano essere presenti e quindi va verificata con ulteriori approfondimenti clinici e di laboratorio. La presenza di stati infiammatori cronici va attentamente valutata ed eventualmente affrontata con opportune misure di prevenzione. Queste sono particolarmente importanti nel caso di microinfiammazione associata a difetti metabolici e stili di vita errati. In quest'ambito, ma anche nella popolazione sana, si devono prevenire tutte quelle abitudini che favoriscono il rischio infiammatorio e lo stress ossidativo. Tra queste è particolarmente importante l'eccesso di assunzione calorica e di grassi saturi e colesterolo, e un basso consumo di alimenti di origine vegetale; questi, se possibile, vanno scelti tra quelli di stagione e freschi, e della maggiore variabilità possibile. Un piano alimentare di significato anti-infiammatorio può essere impostato con l'aiuto di uno specialista in nutrizione umana. Altri fattori da prevenire sono l'abitudine al fumo da tabacco e il consumo di alcol che promuovono processi di tossicità a vari livelli e quindi eventi micro-infiammatori e di stress ossidativo gravi e con esiti a livello del controllo metabolico e dell'omeostasi cardiovascolare. La sedentarietà favorisce oltremodo lo sviluppo di un fenotipo pro-infiammatorio e da invecchiamento accelerato essendo un fattore di rischio per lo sviluppo di insulino-resistenza e disordini metabolici conseguenti. Quindi, è raccomandata la pratica di esercizio fisico regolare. La scelta del programma di allenamento più opportuno a promuovere lo stato di salute va fatta con l'ausilio di uno specialista che terrà conto del tipo di lavoro da praticare e dell'intensità necessaria a ottenere il massimo beneficio in rapporto a possibilità e propensioni individuali. Il lavoro muscolare è in definitiva uno degli strumenti più potenti per proteggere la salute e prevenire i fattori metabolici che promuovono i processi di senescenza cellulare e micro-infiammatori tipici della resistenza insulinica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL-10	rs1800871	A	CC
IL-10	rs1800896	T	AG
IL-1B	rs16944	A	GG
IL-6	rs2069832	A	AG
OBFC1	rs4387287	A	CC
TCF7L2	rs7903146	T	CC
TERC	rs12696304	G	CC
TNF- α	rs1800629	A	GG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Gli strumenti clinici e di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio infiammatorio sono numerosi e includono verifiche dei livelli di proteine di fase acuta, citochine, chemochine e fattori di chemiotassi, prodotti dell'attivazione leucocitaria e mediatori vascolari di attivazione e adesione cellulare, e numerosi altri. Nella pratica clinica è particolarmente diffuso il test ad elevata sensibilità della proteina C reattiva, che in alcuni casi può essere implementato da altri marcatori quali la SSA e l'indagine dei livelli di IL-6 e più raramente e a fini di approfondimento e ricerca, si possono valutare i livelli di altre citochine come il TNF α e INF γ , e fattori di adesione come le selettine e ICAM nelle forme endoteliali e leucocitarie. Strumenti di screening infiammatorio e di condizioni cronico-degenerative includono la velocità di eritrosedimentazione (VES) e l'indagine di enzimi e proteine citolitiche (rilasciate dalla necrosi tissutale) quali l'enzima lattico deidrogenasi o proteine derivanti dall'attivazione leucocitaria e vascolare quali la mieloperossidasi dei neutrofili o la lattoferrina, il fattore di Von Willebrand e altri (4). Il profilo elettroforetico delle siero proteine può dare informazioni utili a identificare la presenza e a determinare la severità di un quadro infiammatorio. I livelli di albumina sierica sono importanti nel definire gli esiti da malnutrizione calorico-proteica conseguenti all'infiammazione cronica. Negli approfondimenti di ricerca si possono studiare marcatori surrogati di stress ossidativo che può accompagnare gli eventi cronici d'infiammazione. Le indagini cliniche oltre all'esame obiettivo e strumentale di lesioni infiammatorie maggiori, possono tendere a rilevare esiti anche microinfiammatori che determinano danni e limitazioni funzionali di vari organi e tessuti quali ad esempio il danno glomerulare e del microcircolo periferico (essenzialmente degli arti) che si osserva in modo eclatante nella microangiopatia diabetica.

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

L'infiammazione è una risposta adattativa ad uno stimolo dannoso causato da agenti fisici, chimici o biologici. Lo scopo della risposta infiammatoria è quello di eliminare la causa del danno o dello stress e avviare i processi di riparazione delle cellule o dei tessuti danneggiati. L'infiammazione è correlata a diverse patologie (malattie cardiovascolari, tumori e malattie neurodegenerative). La risposta infiammatoria è mediata da diverse proteine, in particolare dalle citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1B, TNF α) che regolano il processo infiammatorio. Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di polimorfismi a carico dei geni codificanti per le citochine. I soggetti che presentano particolari genotipi hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare patologie correlate con il processo infiammatorio, come malattie cardiovascolari, asma, insulino-resistenza e osteoporosi.

Bibliografia

Giudice, A., C. Arra and M. C. Turco (2010). "Review of molecular mechanisms involved in the activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by chemopreventive agents." *Methods Mol Biol* 647: 37-74.

Garagnani, et al. Centenarians as super-controls to assess the biological relevance of genetic risk factors for common age-related diseases: a proof of principle on type 2 diabetes. *Aging* (Albany NY). 2013 May;5(5):373-85.

Codd, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat Genet.* 2010 Mar;42(3):197-9.

Bufano G, Usberti M, Mandolfo S, Malberti F, Piroddi M, Galli F. Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized LDL in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers. *Int J Artif Organs.* 2004;27:214-21.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della suscettibilità infiammatoria e invecchiamento accelerato:

Adamopoulos S, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cytokine.* 2011 Apr;54(1):68-73.

Antonicelli R, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coron Artery Dis.* 2005 Dec;16(8):489-93.

Cruz M The TGF-B1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunol Lett.* 2013 Nov-Dec;156(1-2):18-22.

Fife, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R148.

Goyenechea, et al. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism.* 2007 Dec;56(12):1643-8.

Imboden, et al. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clin Mol Allergy.* 2006 Jun 7;4:9.

Levy D, et al. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 18;107(20):9293-8.

Liu X, et al. Three polymorphisms in interleukin-1 β gene and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec;124(3):821-5.

Meulenbelt, e al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1179-86.

O'Mahony DS., et al. Inflammation and immune-related candidate gene associations with acute lung injury susceptibility and severity: a validation study. PLoS One. 2012;7(12):e51104.

Zee RY, et al. An Evaluation of Candidate Genes of Inflammation and Thrombosis in Relation to the Risk of Venous Thromboembolism. The Women's Genome Health Study. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Feb;2(1):57-62.

Zhang K, et al. The IL-10 promoter haplotype and cancer risk: evidence from a meta-analysis. Fam Cancer. 2012 Sep;11(3):313-9.

Zhang YM, et al. Meta-analysis of epidemiological studies of association of two polymorphisms in the interleukin-10 gene promoter and colorectal cancer risk. Genet Mol Res. 2012 Sep 25;11(3):3389-97.





Alopecia androgenetica

INTRODUZIONE

L'alopecia androgenetica è considerata una vera e propria patologia da alcuni medici e dalla maggior parte dei soggetti colpiti, da altri un normale processo di invecchiamento.

Sicuramente è un problema comune, che colpisce circa il 50% degli uomini, e forse altrettante donne, oltre i 40 anni. Esiste una predisposizione all'alopecia androgenetica determinata geneticamente, ma l'espressione è abbastanza variabile.

Sebbene donne e uomini abbiano presentazioni cliniche dell'alopecia androgenetica e potenziali incidenze dell'organismo molto diverse, i meccanismi cellulari sottostanti sono presumibilmente gli stessi.

Uomini

Negli uomini che sviluppano l'alopecia androgenetica, la caduta di capelli può iniziare in qualsiasi momento dopo la pubertà, quando i livelli sierici di androgeno salgono al di sopra dei bassi livelli osservabili nei giovani normali. Il primo cambiamento è di solito una recessione bitemporale, presente nel 96% dei maschi caucasici sessualmente maturi, compresi quegli uomini non destinati a progredire ulteriormente nella caduta di capelli (alopecia frontoparietale fisiologica maschile).

La recessione bitemporale, quindi, può dipendere da meccanismi differenti da quelli della tipica calvizie osservata nel vertice e nella parte superiore del cuoio capelluto.

Donne

La letteratura è piena di termini alternativi per l'alopecia androgenetica nelle donne, compresi alopecia di tipo femminile, alopecia androgenetica, calvizie comune femminile, e alopecia diffusa (ormonale).

La caduta di capelli nelle donne colpite da alopecia androgenetica è molto più probabile che si noti per la prima volta tra i trenta e i quaranta anni, rispetto ai venti-trenta anni negli uomini.

E' anche molto probabile che inizi in coincidenza di un cambiamento ormonale, ad esempio l'inizio o l'arresto nell'assunzione di pillole contraccettive, il periodo post-parto, il periodo post-pubarciale, i periodi perimenopausali e postmenopausali. La recessione bitemporale avviene al momento della maturazione sessuale nell'80% delle donne come nella maggior parte degli uomini, ma è generalmente molto meno prominente nelle donne. La recessione bitemporale profonda nelle donne, come negli uomini, è più probabile che si associ con il più ovvio fenotipo maschile dell'alopecia androgenetica. In entrambi i sessi, l'area a rischio è l'intera parte superiore del cuoio capelluto, ma nelle donne c'è generalmente una diffusa diminuzione di densità in tutta l'area, rispetto allo schema visto negli uomini. Nel 5% circa delle donne con alopecia androgenetica, c'è una diminuzione globale di densità di capelli nel cuoio capelluto, sebbene sia più prominente sulla sommità. Nelle donne con alopecia

androgenetica, ci può essere una diminuzione triangolare della densità di capelli nell'area frontale, subito dietro una frangia frontale. Questa conservazione dell'attaccatura frontale è un'altra differenza fenotipica tra donne e uomini nell'alopecia androgenetica.

Morfologia

Nell'alopecia androgenetica i capelli diventano con il tempo progressivamente miniaturizzati, sia la papilla e le matrici, sia il fusto del capello risultante. Negli uomini con alopecia androgenetica, tutti i capelli nell'area colpita possono alla fine (ma non necessariamente) venire coinvolti nel processo e, con il tempo, l'intera regione può essere coperta con una sottile peluria. Dato che anche la produzione di pigmento termina con la progressiva miniaturizzazione, l'area può apparire calva molto prima che questa peluria che la copre sia infine persa. Con il tempo le aree coinvolte possono negli uomini diventare prive di capelli. Le donne, d'altronde, raramente diventano calve e, se ciò avviene, si dovrebbe pensare che abbiano uno stato iperandrogeno patologico sottostante. Il processo di miniaturizzazione nelle donne assume, generalmente, uno schema a mosaico nelle aree colpite, con una grandissima oscillazione nel diametro del capello, paragonato al normale, nelle aree colpite. Capelli terminali normali e spessi sono mescolati con capelli più sottili, di minor diametro che possono infine diventare peluria. Bisognerebbe ricordare che questa miniaturizzazione non avviene esclusivamente nella calvizie maschile. Nei primi giorni di vita del feto, la fronte è coperta da lunghi capelli lanuginosi come quelli sul cuoio capelluto, ma cominciano a miniaturizzarsi e a decadere dopo il quinto mese in utero. Nei bambini, si trova comunemente della peluria sul cuoio capelluto, nella pubertà raramente (probabilmente per la conversione in capelli terminali) quindi riappare dopo i vent'anni. Entrambi i sessi subiscono una progressiva miniaturizzazione ed una riduzione della densità di capelli terminali come normale effetto dell'età.

La Classificazione di Ludwig

Classificazione della alopecia androgenetica femminile secondo Ludwig

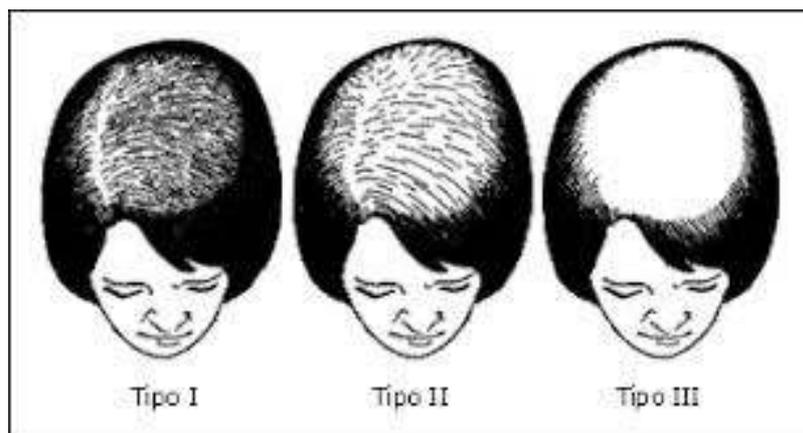
Nella donna l'alopecia androgenetica è meno frequente rispetto al maschio ma sembra che negli ultimi decenni vi sia stato un aumento netto di incidenza.

Clinicamente l'alopecia androgenetica femminile si manifesta spesso, secondo quanto descritto da Ludwig (1977), in tre stadi nei quali, progressivamente, l'area del vertice e in minor misura quella delle zone parietali, si diradano pur persistendo sempre una banda frontale di capelli, zona dove questi sono presumibilmente solo testosterone sensibili, (2-3 cm nello stadio I, 1 cm negli stadi II e III).

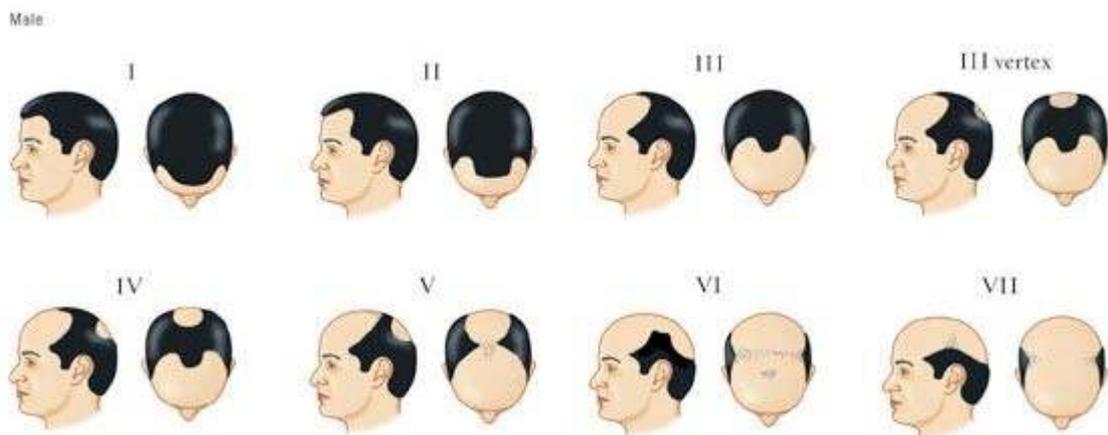
Nello stadio I l'area diradata ha un asse maggiore antero-posteriore e negli stadi II e III si allarga via via anche in senso latero-laterale. Anche nello stadio III tuttavia, a differenza del maschio, l'area non è mai completamente calva e persistono capelli "normali" insieme ai miniaturizzati. Nella donna

l'alopecia androgenetica non inizia generalmente prima dei 30-40 anni di età e il diradamento prosegue lentamente fino alle età più avanzate.

Occorre anche tenere ben presente che, nella clinica, casi di calvizie maschile si presentano con aspetto "femminile" e che, anche se più raramente, può accadere il contrario; inoltre sono frequenti casi di alopecia androgenetica la cui evoluzione non può essere classificata né secondo Hamilton, né secondo Norwood né secondo Ludwig.



La Classificazione di Hamilton



Secondo la classificazione originale Hamilton (1951) si distinguono 5 stadi

stadio I: arretramento simmetrico fronto-temporale con eventuale e successivo arretramento della linea frontale; non rappresenta, come già riferito, un preludio obbligatorio alla calvizie;

stadio II: accentuazione dello stadio 1 con leggero arretramento della linea frontale e diradamento del vertice;

stadio III: le due zone alopeciche, anteriore e posteriore, tendono a confluire e persiste solo una stretta striscia di capelli;

stadio IV: alopecia definitiva fronto-parietale e del vertice con permanenza di una alta “corona” di capelli nella zona temporo-occipitale;

stadio V: come il 4 ma con “corona” residua di ridotte dimensioni.

Norwood ha, successivamente (1975), modificato gli stadi di Hamilton, proponendo una “scala” di 7 gradi, alcuni dei quali ulteriormente frazionati in modo da ottenere in tutto 12 possibilità:

stadio I: corrisponde al soggetto normale;

stadio II: corrisponde all’1 di Hamilton con solo arretramento fronto-temporale;

stadio IIa: come il 2 con associato arretramento della linea frontale;

stadio III: corrisponde sempre all’1 di Hamilton ma con arretramento fronto-temporale più accentuato;

stadio IIIa: come il 3 con associato arretramento della linea frontale;

stadio III vertex al 3 o al 3a si associa diradamento della zona del vertice (corrisponde più o meno al 2 di Hamilton); stadio IV: rimane una larga striscia di capelli superstiti fra le zone alopeciche anteriore e posteriore (cioè uno stadio 3 di Hamilton poco accentuato)

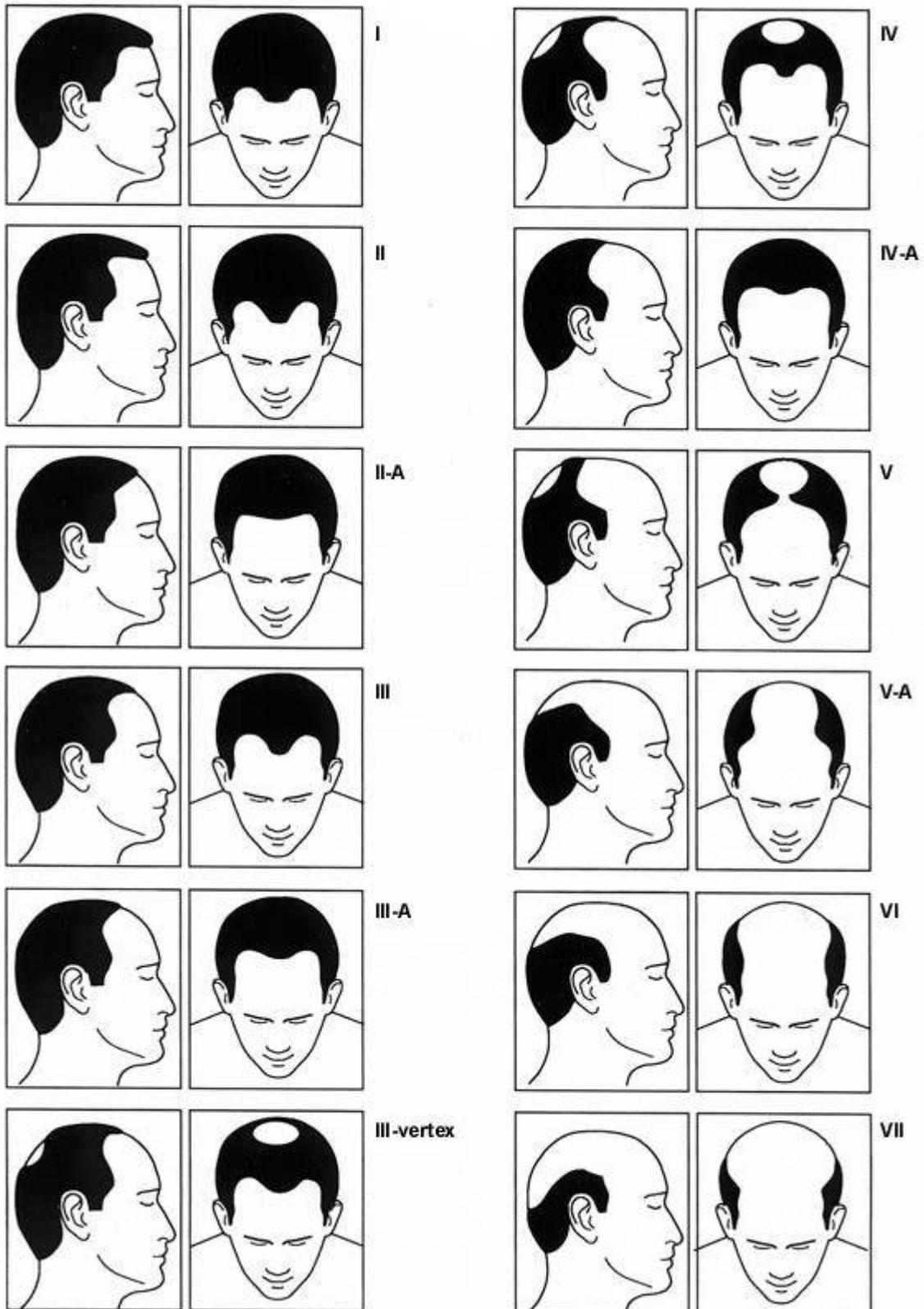
stadio IVa: notevole arretramento della linea di attaccatura anteriore che arriva grosso modo alla linea virtuale che congiunge la sommità delle due orecchie; la presenza di diradamento del vertice non è obbligatoria ma in ogni caso è assente la striscia di capelli superstiti;

stadio V: come il 4 più accentuato (corrisponde al 3 di Hamilton);

stadio Va: come il 4a più accentuato (corrisponde al 4 di Hamilton poco accentuato);

stadio VI: corrisponde al 4 di Hamilton;

stadio VII: corrisponde al 5 di Hamilton.



In pratica con questa scala, comunemente usata, si può cominciare a parlare di vera calvizie solo dallo stadio 3 vertex, perché gli stadi precedenti, presenti in molti uomini, non necessariamente progrediscono con il passare del tempo e preferiamo parlare di “alopecia fronto-parietale maschile fisiologica”.

Nel maschio la calvizie ad evoluzione rapida (che può cioè portare a stadi VI-VII) inizia in genere, come già detto, verso i 17-18 anni e si concretizza verso i 19-20 (il ragazzo tende ad incolpare di questo il servizio militare!, il basco, il casco da motocicletta etc); nei casi tipici e gravi già a 22-23 anni si raggiungono gli stadi V – VII di Norwood.

Occorre distinguere tuttavia una forma di calvizie ad evoluzione lenta che inizia verso i 27-35 anni in soggetti che già presentano uno stadio II o IIa e progredisce lentamente per decenni senza superare in genere lo stadio III vertex (nel 10-15% dei casi si arriva al IV o al V, sempre secondo la scala di Norwood).

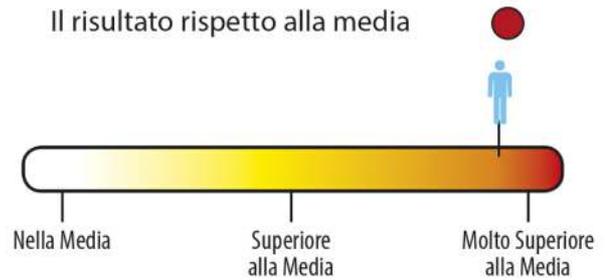
Predisposizione alla calvizie

I Geni Analizzati e le loro funzionalità

CROMOSOMA	GENE	FUNZIONE
X	AR	Recettore per gli androgeni, varianti cromosomiche in questa regione sono fortemente associate all'alopecia androgenetica.
X	EDAR2	Recettore dell'ectodisplasina 2, implicato nella crescita dei capelli.
20	20p11	Polimorfismi nella regione 20p11 del cromosoma 10 sono stati associati all'alopecia androgenetica
7	HDAC9	L'istone deacetilasi 9 espresso nel follicolo umano, gioca un ruolo nella regolazione del segnale dell' AR.
2	HDAC4	L'istone deacetilasi 4 espresso nel follicolo umano, gioca un ruolo nella regolazione del segnale dell' AR.
2	WNT10A	Codifica per proteine di segnalazione, espresso durante la morfogenesi del capello ed è implicato nello sviluppo del follicolo e nel controllo del ciclo vitale del follicolo.

Livello 3

Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo



Livello 3

Si raccomanda il consulto di un professionista tricologo

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
20p11	rs1160312	A	AG
20p11	rs6047844	T	TC
AR	rs2497938	T	TT
AR	rs6152	G	GG
AR	rs6625163	G	AA
DEMO	rs2180439	C	TC
EDAR2	rs1385699	T	TT
HDAC4	rs9287638	A	AC
HDAC9	rs2073963	G	TG
HDAC9	rs2249817	G	AG

Bibliografia

Letteratura scientifica utilizzata

Brockschmidt FF., et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. *Br J Dermatol.* 2011 Dec;165(6):1293-302.

Ellis JA., et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet.* 2007 May;121(3-4):451-7.

Ellis JA., et al. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2001 Mar;116(3):452-5.

Heilmann S., et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013 Jun;133(6):1489-96.

Heilmann-Heimbach S., et al. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol.* 2016 Apr;25(4):251-7.

Hillmer AM., et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet.* 2005 Jul;77(1):140-8.

Hillmer AM., et al. Recent positive selection of a human androgen receptor/ectodysplasin A2 receptor haplotype and its relationship to male pattern baldness. *Hum Genet.* 2009 Aug;126(2):255-64.

Li R., et al. Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet.* 2012 May;8(5):e1002746.

Prodi DA., et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008 Sep;128(9):2268-70.

Richards JB., et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet.* 2008 Nov;40(11):1282-4.

Genome Wide Association Studies

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P-value*
Ellis JA., et al. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. J Invest Dermatol. 2001 Mar;116(3):452-5.	2001	Caucasian	1	446	107	P < 5E-02
Hillmer AM., et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):140-8.	2005	Caucasian	34	391	345	P < 5E-02
Ellis JA., et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. Hum Genet. 2007 May;121(3-4):451-7.	2007	Caucasian	1	688	515	P < 5E-02
Prodi DA., et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol. 2008 Sep;128(9):2268-70.	2008	Caucasian	7093	692	692	P < 5E-02
Richards JB., et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. Nat Genet. 2008 Nov;40(11):1282-4.	2008	Caucasian	500000	1338	1437	P < 10E-05
Brockschmidt FF., et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. Br J Dermatol. 2011 Dec;165(6):1293-302.	2011	Caucasian	560 387	581	617	P < 1E-07

Alopecia androgenetica

Li R., et al. Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. PLoS Genet. 2012 May;8(5):e1002746.	2012	Caucasian	645	3891	8915	$P < 5E-08$
Heilmann S., et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. J Invest Dermatol. 2013 Jun;133(6):1489-96.	2013	Caucasian	24	2759	2661	$P < 5E-08$

ALOPECIA ANDROGENETICA IN LETTERATURA

Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: "Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth" Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Hamilton J.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" American J of Anatomy 1942; 71 :451.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: "Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution" Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: "DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia" J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: "The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man" J Clin Invest 1969; 48: 371.

Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: "Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth" Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Hamilton J.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" American J of Anatomy 1942; 71 :451.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: "Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution" Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: "DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia" J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: "The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man" J Clin Invest 1969; 48: 371.

Hamilton J.: "Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness" American J of Anatomy 1942; 71 :451. Farthing M.J., Mattei A.M., Edwards C.R.: "Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth" Br J Dermatol 1982; 107: 559.

Halprin K.M., Ohkawara A.: "Glucose and glicogen metabolism in the human epidermis" J Invest Derm 1966; 46: 43.

Kossard S.: "Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: Scarring alopecia in a pattern distribution" Arch Dermatol 1994; 130: 770 – 774.

Sauk J.J., Wite J.G., Witkop C.J.: "Influence of prostaglandins E1, E2, and arachidonate on melanosomes in melanocytes and keratinocytes of anagen hair bulbs in vitro" J Invest Dermatol 1975; 64: 332.

Schweikert H.U.: "Aromatization of androstenedione" J Clin Endocr Metab 1975; 3: 411 – 417.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: I. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 811.

Schweikert H.U., Wilson J.D.: "Regulation of human hair growth by steroid hormones: II. testosterone metabolism in isolated hairs" J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1012.

Villena A, Alcaraz M.V., Perez De Vargas I.: "DNA determination of human hair bulbs in normal and androgenetic alopecia" J Cutaneous Pathol 1994; 21/4: 339 – 342.

Wilson J.D., Walker J.D.: "The conversion of testosterone to 5 alfa androstan 17 beta-ol-3-one (dihydrotestosterone) by skin slice of man" J Clin Invest 1969; 48: 371.

MY GENOMICS

Centro uffici "Poliedro"
Via XXVIII Luglio, 218 - 47893 Borgo Maggiore
Repubblica di San Marino

www.mygenomics.eu

