IL GENOTEST
Medicina di precisione

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

RISULTATO DEL GENOTEST

MY GENOMICS
medicina predittiva, prevenzione personalizzata

GENOTEST - TEST DEL DNA

Gentile Cliente **DEMO**,

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report **Prevenzione Neurologia**

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 6

Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista) 6

Caratteristiche generali e finalita' del GenoTest 7

- Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs) 7
- SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata 8
- Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo 9
- Applicazioni del GenoTest 9
- GenoTest: su cosa si basa? 10
- I geni analizzati 10
- Responsabilità legale 11
- Sezioni e analisi 11
- Risultati delle analisi di genetica personalizzata 12

Predisposizioni Genetiche 13

I suoi risultati espressi sinteticamente 14

Neuro degenerazione 15

NEURODEGENERAZIONE 16

- PARKINSON 19
- Alzheimer 20
  - Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato 20
  - Il risultato 22
  - Meccanismi biologici 24
  - Bibliografia 30
- Parkinson 35

Introduzione 35
Il risultato 43
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato 45
Meccanismi biologici 46
Bibliografia 51

San Marino, 19/03/2021

Gentile Cliente **DEMO**

Il GenoTest scelto è **Prevenzione Neurologia**
Il codice campione è **DEMO**

Il report è stato prodotto il **19/03/2021**

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:

All'interno dell'area riservata è inoltre disponibile, se richiesta, la fattura commerciale inerente al pagamento effettuato per il GenoTest in questione.

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

Dati Personali

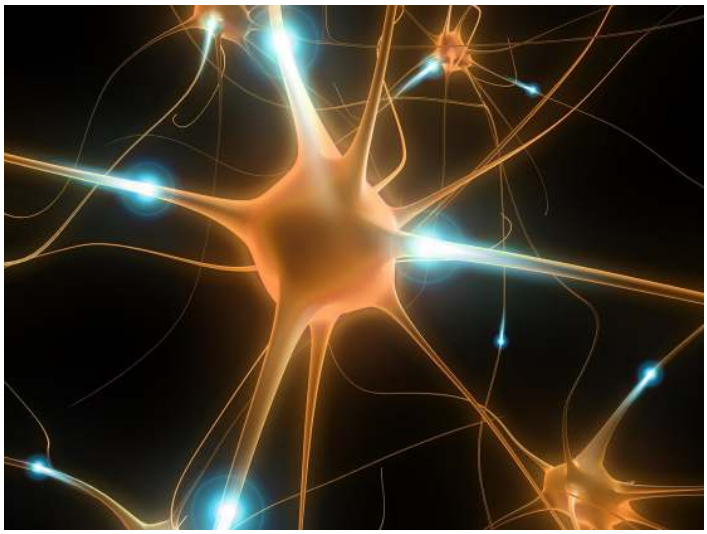
DATA DI NASCITA	
SESSO	
ALTEZZA	cm
PESO	kg
ETNIA	

Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)

Caratteristiche generali e finalita' del GenoTest

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 genecodificante.



Ciò comporterà un diverso o non corretto funzionamento della proteina sintetizzata a partire dal gene mutato. Esistono poi modifiche nella sequenza del codice genetico, presenti con una frequenza molto elevata e in modo caratteristico in ogni individuo: questi sono detti polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs). Gran parte degli SNPs non sembra avere un ruolo biologico diretto sul fenotipo di un individuo, mentre altri producono un'alterazione qualitativa o quantitativa del prodotto di espressione del gene o di più geni associati da una relazione funzionale.
Lo studio dei polimorfismi può essere indicativo della predisposizione a sviluppare un determinato tratto fenotipico sia positivo (un certo vantaggio biologico) sia negativo (ad es. una patologia). Nel complesso, le combinazioni di SNPs sono distintive di un individuo, e quindi la loro indagine può essere applicata alla mappatura (fingerprinting) molecolare del genoma per fornire una vera e propria "carta d'identità" genetica soggettiva, con ovvie e immediate applicazioni in alcuni ambiti della medicina.

La combinazione di polimorfismi in più geni può aumentare o diminuire la suscettibilità individuale a sviluppare malattie comuni, come diabete e alcuni tipi di cancro, che sono appunto dette poligeniche.

SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata

I test genetici e genomici che si occupano di queste verifiche fanno parte della cosiddetta “medicina predittiva e personalizzata”.
Lo studio di SNPs può essere condotto in qualsiasi momento della vita di un individuo per conoscere in modo aprioristico la probabilità di sviluppare un certo fenotipo, sia esso favorevole o sfavorevole. Questa probabilità è influenzata dall’interazione dei nostri geni con vari fattori ambientali. La genomica usa strumenti d’indagine statistica e molecolare avanzata per identificare l’interazione degli alimenti con i nostri geni nel produrre effetti sia positivi che negativi per la nostra salute.
È una scienza olistica, ovvero una disciplina che si occupa di raccogliere ampie informazioni su un fenomeno, al fine di ottenere una prima informazione utile a identificare una problematica, ed eventualmente ipotizzare strategie per affrontarla. Vengono studiate caratteristiche individuali non direttamente associate ad uno stato di malattia, ma ne può definire il livello di suscettibilità genetica a svilupparla. L’importanza di conoscere queste informazioni consiste nell’avere un riferimento di base per affrontare in modo mirato i fattori ambientali che si combinano con i nostri geni nel sostenere un processo patogenetico. Da ciò deriva la possibilità di utilizzare i test genomici per individuare lo stile di vita e la dieta ottimale per un individuo, e quindi la risposta metabolica e funzionale agli alimenti o alle loro componenti di rilevanza nutrizionale e non nutrizionale.
Per identificare propensioni e suscettibilità di un individuo a sviluppare determinate caratteristiche sulla base dello studio di polimorfismi genici, questi, nel loro complesso o sotto forma di pannelli mirati, vengono confrontati con i polimorfismi presenti nel DNA di molti altri individui, omogenei per la caratteristica oggetto di studio (ad esempio: una malattia).

Questo approccio, definito con il termine “studio di associazione”, prevede quindi il confronto tra gruppi di individui, distinti in casi (soggetti con la caratteristica che stiamo studiando) e controlli (soggetti in cui la caratteristica non è presente). In questi gruppi la presenza di profili di SNPs distintivi viene verificata e pesata calcolando un indice relativo di probabilità (odd ratio, OR). Questo valore definisce il grado di differenziazione che il test di SNP produce tra i casi e i controlli, e quindi può essere usato nelle indagini individuali per prevedere la probabilità di sviluppare o meno una determinata caratteristica (la stessa presente nei casi investigati nello studio di associazione in cui è stato calcolato il dato OR). La genomica non ha nulla a che fare con pratiche di medicina alternativa, e non fornisce direttamente soluzioni cliniche in termini di diagnosi e cura.

Non è una scienza che si occupa di modificare o interferire con il DNA, ma ne studia le caratteristiche distintive ed individuali dalle quali estrapolare interpretazioni fenotipiche, ovvero identificare tratti e

suscettibilità personali.

Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo

I GenoTest possono favorire la scelta del regime dietetico ottimale all'interno di protocolli nutrizionali e/o clinici, in accordo con i principi della medicina ufficiale. Un'ampia letteratura supporta questo tipo di applicazioni, e studi recenti stanno dimostrando l'impatto sempre più importante della medicina personalizzata e dell'indagine dei polimorfismi genetici nell'ambito della medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine). Il concetto di dieta ottimale non può prescindere dall'impostazione di stili di vita corretti, che sono alla base delle misure di prevenzione di malattie associate all'invecchiamento. Dieta ottimale e stili di vita corretti sono quindi alla base del concetto di "invecchiamento di successo". La dieta ideale deve tenere conto delle caratteristiche genetiche individuali, rapportandole all'ambiente in cui si vive: conoscere il nostro assetto genetico ci dà anche l'opportunità di personalizzare programmi di attività fisica e altri comportamenti utili ad ottenere il maggior vantaggio possibile per la nostra salute.

Applicazioni del GenoTest

Una delle applicazioni più immediate del GenoTest è quella di strumento preclinico di supporto per misure di screening e verifica diagnostica di alcune malattie. Per definire il potere predittivo dell'indagine di SNPs, sono necessari protocolli scientifici mirati e particolarmente complessi in termini di metodi e costi di esecuzione.

I trial più significativi condotti negli ultimi anni per l' identificazione di polimorfismi genici di rilevanza clinica si sono basati su una mappatura estensiva (genome-wide) di polimorfismi in ampie popolazioni di soggetti, sulla quale è stato determinato il grado di associazione con vari tratti fenotipici d'interesse clinico. In studi di associazione caso-controllo come quelli sopradescritti, si puo quindi determinare, in termini probabilistici, un indicatore preclinico di una determinata condizione, che viene poi verificato ad altri livelli di indagine clinica e biologica.

In questo caso si può anche giungere ad identificare pannelli di SNPs ampi o mirati,che possono acquisire acquisire rilevanza diagnostica. L'indagine di SNPs è usata in modo estensivo a supporto di trial clinici mirati ad identificare nuovi farmaci e protocolli terapeutici: questi permettono di svolgere indagini predittive a livello individuale, finalizzate a definire efficacia e sicurezza di una molecola d'interesse farmacologico o nutrizionale/nutraceutico.

In questi settori, l'identificazione preventiva dei "responder" (soggetti che risponderanno a una determinata terapia o alimento/dieta), può portare a definire formulazioni e dosaggi appropriati alle caratteristiche metaboliche individuali, eventualmente prevedendo effetti avversi ed efficacia dell'intervento terapeutico/alimentare.

GenoTest: su cosa si basa?

I GenoTest 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-troughput) 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 964.193 SNPs sull'intero genoma, grazie ad una strategia di indagine per SNPs denominata "wide".

I geni analizzati

La lista dei geni analizzati è descritta dettagliatamente in ogni pannello di analisi, al fine di definire il genotipo oggetto dell'indagine. Ulteriori informazioni sull'analisi dei geni e sulla letteratura ed essi associata si trovano al termine di ogni sezione che compone il Report, assieme ad una rappresentazione grafica e ad una sintesi descrittiva del livello di suscettibilità individuato, e quindi alle opportune raccomandazioni proposte dai nostri esperti.

Responsabilità legale

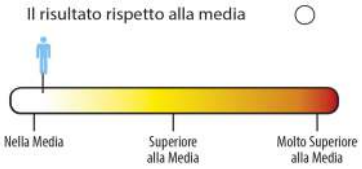
Il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.
Sono sconsigliati 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 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.
Per qualsiasi domanda riguardante il test genetico, o per parlare con un nostro consulente, può consultare il nostro sito web che troverà a pagina 2.
Un indice di facile consultazione è presente nel Report, al fine di avere visione d'insieme e immediata dei pannelli analizzati, mostrando risultati e caratteristiche genetiche alle quali si deve prestare attenzione.

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.

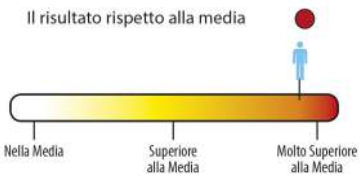
Risultati delle analisi di genetica personalizzata

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.

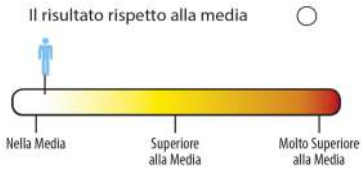
Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.



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.

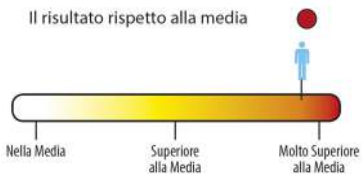
Predisposizioni Genetiche

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.



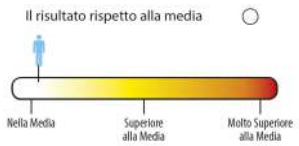
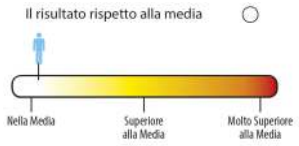
Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

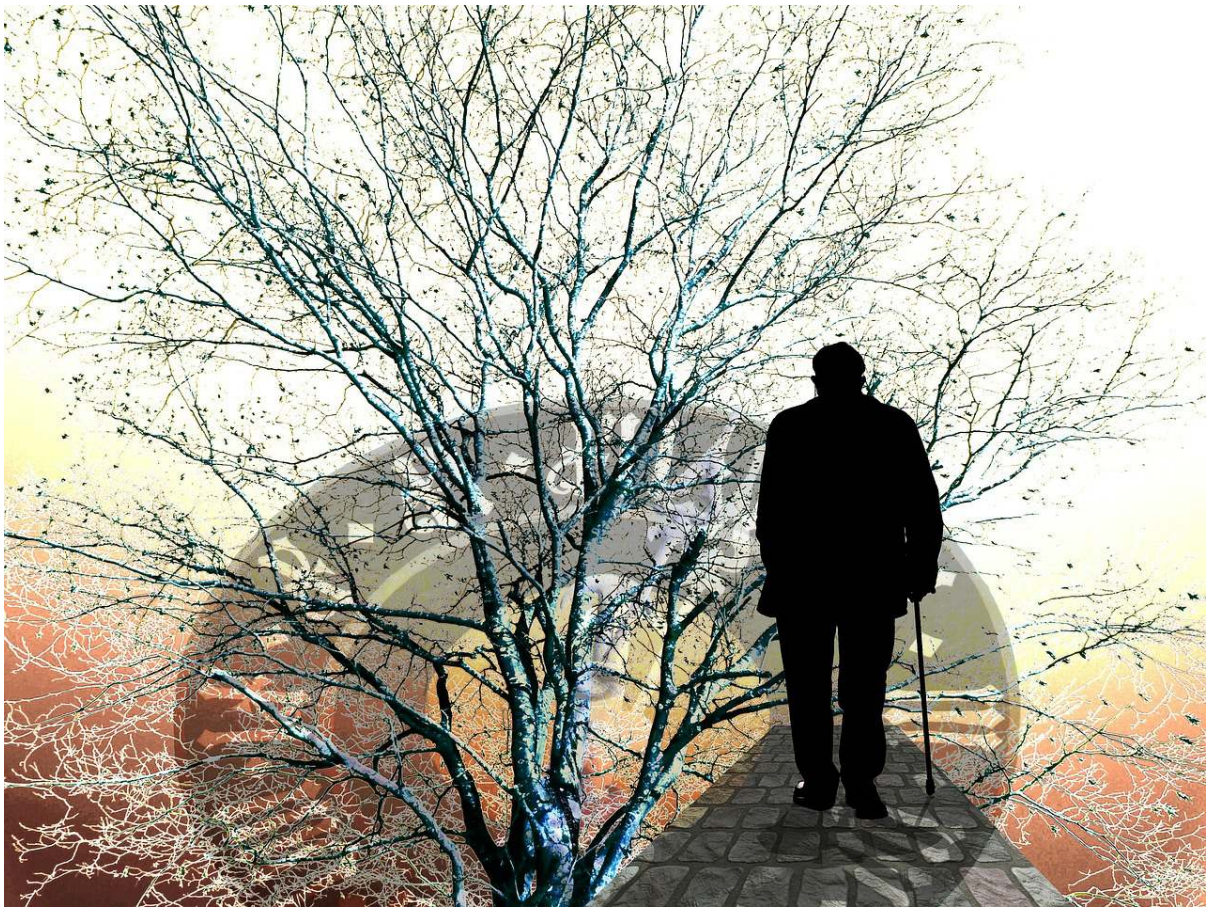
Questa analisi non è diagnostica quindi non è informativa in merito a patologie oncologiche in corso o future.Un eventuale alto livello di suscettibilità non è indicativo di patologie in atto né è indicativo della certezza di svilupparle e viceversa un basso livello di suscettibilità non è indicativo 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
Alzheimer		Situazione di rischio perfettamente in media.
Parkinson		Il profilo dei polimorfismi rilevato comporta un livello di suscettibilità alla malattia pari a quello della popolazione di riferimento.

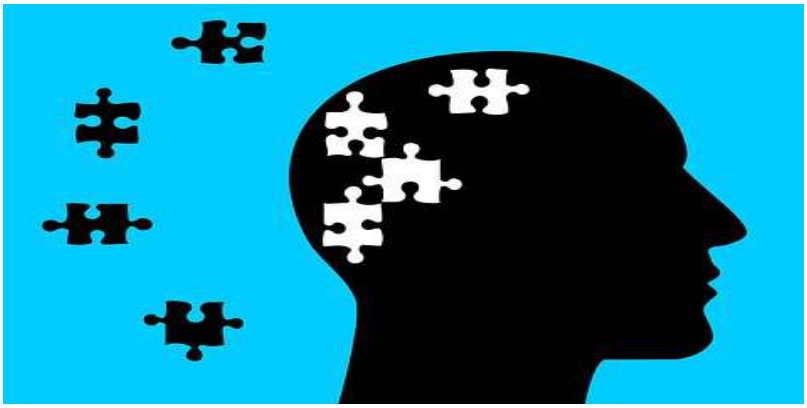


Neuro degenerazione

NEURODEGENERAZIONE

ALZHEIMER

Per “demenza” si intende un disturbo acquisito caratterizzato da un’eccessiva e progressiva perdita di neuroni che porta a un declino delle facoltà cognitive della persona. Una classificazione delle demenze può essere quella che distingue forme primarie (malattia di Alzheimer, demenza con corpi di Lewy, demenza frontotemporale - che derivano dalla compromissione primaria dei neuroni e che sono irreversibili) e forme secondarie (che derivano invece da malattie o disturbi che interessano altri organi od apparati e che possono essere reversibili se la patologia sottostante viene curata in tempo)



La demenza è una condizione che interessa dall’1 al 5% della popolazione sopra i 65 anni di età, con una prevalenza (proporzione di individui di una popolazione che presenta la malattia) che raddoppia poi ogni ulteriori quattro anni di vita. In Italia la demenza interessa il 6,4% delle persone oltre i 65 anni (il 7,2% delle donne, il 5,6% degli uomini). Oltre gli 85 anni di età siarriva al 23,6% per le donne e al 17,6% per gli uomini e si presume che in Italia il numero dei pazienti affetti sia compreso tra 600.000 e 1 milione .

In Italia la demenza interessa il 6,4% delle persone oltre i 65 anni (il 7,2% delle donne, il 5,6% degli uomini). Oltre gli 85 anni di età si arriva al 23,6% per le donne e al 17,6% per gli uomini e si presume che in Italia il numero dei pazienti affetti sia compreso tra 600.000 e 1 milione; questo numero è destinato ad aumentare, vista la tendenza all’invecchiamento della popolazione. In America, i dati relativi al 2012 mostrano un numero superiore a 5 milioni di persone che vivono con la MA, con una spesa sanitaria stimata superiore ai 200 miliardi di dollari (1); si calcola che tali numeri potrebbero raddoppiare entro il 2020. La malattia di Alzheimer rappresenta da sola circa il 60% di tutti i casi di demenza. Secondo l’American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselor, la MA può essere classificata, in base all’età d’insorgenza, in: a) Malattia di Alzheimer ad

insorgenza precoce (EOAD, Early Onset Alzheimer Disease), che rappresenta il 6-7% di tutti i casi di MA, con età di insorgenza inferiore a 60-65 anni. b) Malattia di Alzheimer ad insorgenza tardiva (LOAD, Late-Onset Alzheimer Disease), che rappresenta il 93-94% di tutti i casi di MA, con età di insorgenza superiore a 60-65 anni.

Utilizzando invece un criterio basato sulla storia familiare del paziente, possiamo distinguere tre forme di malattia di Alzheimer:

1. Forma familiare a trasmissione Mendeliana autosomica dominante (1% circa di tutti i casi di MA) (2, 3). Sono ben conosciuti i meccanismi legati alle mutazioni in tre geni che sintetizzano tre diverse proteine: proteina precursore dell'amiloide (APP, Amyloid Precursor Protein), presenilina 1 (PSEN1), e presenilina 2 (PSEN2). Le mutazioni in questi geni, in verità rare, causano MA con una quasi completa penetranza, che significa che se l'alterazione genetica è presente in un determinato soggetto, questi avrà elevatissima probabilità di sviluppare la malattia. Inoltre in uno stesso ceppo familiare sono riscontrabili più casi della malattia con un grado di parentela diretto tra i soggetti colpiti dalla malattia;
2. Forma Familiare nella quale la trasmissione non è di tipo autosomico dominante (circa 15-20% di tutti i casi di MA). La penetranza in questo caso è inferiore, il soggetto portatore dell'alterazione genetica avrà una probabilità di sviluppare la malattia superiore rispetto a quella delle persone non portatrici della stessa alterazione. Anche perquesta forma sono rinvenibili più casi di malattia nello stesso ceppo familiare, anche se il grado di parentela tra i soggetti malati è meno diretto. Uno studio recente (4) stima che l'ereditabilità (ovvero quanto incida un particolare patrimonio genetico nel determinare una definita manifestazione) di questa forma familiare di MA ad insorgenza precoce sia del 92-100%, compatibile con una malattia a meccanismo di trasmissione genetico quasi totale. Tuttavia, la concordanza genetica (cioè il fatto che la malattia sia presente nei componenti di una famiglia) è solamente del 21,6% tra fratelli e del 10% o meno tra genitori e figli. Gli Autori ritengono che la spiegazione più plausibile per questi risultati sia che circa il 90% di tutti i casi di EOAD segua un meccanismo autosomico recessivo, e non dominante, di ereditabilità.
3. Forma Sporadica (circa 75-80% di tutti i casi di MA). La forma sporadica di MA è quasi sempre una forma ad insorgenza tardiva (LOAD), e colpisce un soggetto senza che vi siano casi antecedenti di malattia all'interno della stessa famiglia.

Anche per la MA ad insorgenza tardiva esiste una componente genetica evidente (4,5), ma i meccanismi di ereditabilità globale della malattia sono governati da una serie di alleli a bassa penetranza di rischio situati in un certo numero di loci (6), una sorta di network poligenico (una rete di connessioni che coinvolge più geni) complesso ed articolato che determina il rischio alla

predisposizione della malattia. Nei primi anni ’90 è stata descritta per la prima volta l’associazione tra il gene APOE e MA ad insorgenza tardiva (8). Successivamente il gene APOE è stato ripetutamente osservato coinvolto nella patogenesi della MA e un Genome-Wide Association Study (GWAS) ha confermato che questo è il principale gene che determina il rischio di predisposizione per le forme ad esordio tardivo (9); inoltre i portatori dell’allele APOE ε4 hanno una predisposizione ad alterazioni della struttura cerebrale e del metabolismo del glucosio a livello cerebrale (12).

Ci sono tre alleli APOE (APOEε2, APOEε3, APOEε4): la MA è associata con l’allele APOEε4, la cui presenza aumenta il rischio e anticipa l’età media di insorgenza della MA. In un recente studio (10) il rischio d’insorgenza di MA intorno agli 85 anni variava per gli omozigoti APOE ε4/ε4 dal 51-52% (maschi) al 60-68% (femmine) e pergli eterozigoti APOE ε4/ε3 dal22-23% (maschi) al 30-35% (femmine); inoltre l’Odds Ratio imputabile all’ APOE nel campione complessivo dei soggetti studiati variava in modo significativo con l’età del paziente, passando da 5,6 (95% CI = [3.17, 9.89]) quando i primi sintomi della malattia si manifestavano prima dei 60 anni a 35.07 (95% CI = [23,8; 51,68]) quando invece l’esordio della malattia simanifestava tra i 60 ed i 69 anni. La presenza dell’allele APOE ε4 non è né necessaria né sufficiente per lo sviluppo della MA (8, 11). Dal 2009, ulteriori studi hanno portato alla identificazione di nuovi loci associati a MA ad insorgenza tardiva: CLU, PICALM, CR1, BIN1, ABCA7, MS4A a grappolo (MS4A6A/MS4A4E), CD2AP, CD33 , EPHA1 (13-18) solo per citarne alcuni. Esaminando la quantità dell’effetto del rischio genetico attribuibile a questi geni (diversi dall’ APOE), i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) generano una frazione di rischio attribuibile (cioè il rischio di insorgenza della MA legato alla presenza in un soggetto dello SNP evidenziato) variabile tra il 2,72 e il 5,97%, con una frazione di rischio attribuibile cumulativa (cioè il rischio legato alla contemporanea presenza di più SNP nello stesso soggetto) stimata intorno al 35% (18).

Uno dei primi segnali della malattia è costituito da alterazioni della memoria, inizialmente di quella recente; successivamentei malati perdono anche i ricordi del passato. Il deterioramento delle altre funzioni cognitive (attenzione, linguaggio, abilità pratiche, conoscenza) avviene con tempi e modalità

diversi da paziente a paziente, a seconda della localizzazione e del grado di degenerazione delle diverse aree cerebrali. Nelle fasi intermedie e avanzate possono manifestarsi problematiche comportamentali o psichiatriche (vagabondaggio, reazioni comportamentali incoerenti, confusione, ansia, depressione, talvolta allucinazioni); inoltre possono osservarsi disorientamento nello spazio e nel tempo o nella persona (difficoltà a lavarsi, vestirsi, ecc.). La durata della malattia si aggira in media sui 10-15 anni e termina con la morte del paziente.

La conferma della diagnosi di MA si ha in seguito ad esame post-mortem (autopsia). Dal punto di vista istopatologico, i segni distintivi della MA sono costituiti da accumuli extracellulari di una proteina, chiamata ß-amiloide, che ha proprietà tossiche sui neuroni e che forma le cosiddette placche senili o amiloidi. Inoltre si formano, internamente alla cellula nervosa, degli ammassi neurofibrillari di una proteina fosforilata (tau fosforilata) in maniera anomala, accumuli denominati in inglese tangle, che danneggiano ulteriormente i neuroni. Questi processi portano nel tempo alla distruzione di neuroni e a riduzione ed atrofia di alcune aree cerebrali, come evidenziato nella figura

PARKINSON

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa più comune, dopo la malattia di Alzheimer. La prevalenza della malattia nei paesi industrializzati in persone oltre i 60 anni è del 1-2%, e raggiunge il 3-4% nelle persone oltre gli 80 anni (464).

Studi prospettici di popolazione stimano che il tasso di incidenza sia di 8-18/100000 casi/anno, con un rischio di sviluppare la malattia nel corso della vita valutato intorno all' 1,5% (1). Per ogni paziente con diagnosi di MP clinica potrebbero esserci 10-15 casi subclinici nella popolazione, secondo le stime di studi autoptici post-mortem.

In Italia si stima che il numero attuale di malati di Parkinson sia intorno alle 230000 unità (delle quali il 5% con un'età inferiore ai 50 anni), cifra destinata a raddoppiare entro il 2030 a causa del progressivo invecchiamento della popolazione (2). La malattia presenta una maggior incidenza nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Alzheimer

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I polimorfismi genici studiati nel pannello costituiscono uno strumento di indagine predittiva di suscettibilità genetica a sviluppare la MA. Questa suscettibilità va considerata nel contesto di una ampia valutazione clinica del rischio di sviluppare la malattia con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita.
Questo test di suscettibilità è quindi un prezioso strumento nutrigenomico applicabile nei protocolli di medicina predittiva e protezione della salute; nelle mani dello specialista il test può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico.

Le linee guida della Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS, European Federation of Neurological Societies) per la diagnosi e la gestione della MA (55) indicano che lo studio di un soggetto in cui venga sospettata la patologia dovrebbe comprendere:

- valutazione delle motivazioni che hanno spinto il paziente a sottoporsi a visita medica;
- stessa valutazione effettuata con una persona che vive a stretto contatto con il/la paziente
- raccolta delle informazioni relative al decorso della malattia e all'impatto di questa nelle attività della vita quotidiana;
- studio sui domini cognitivi (attenzione, intelligenza, memoria, linguaggio, cognizione spaziale e percezione visiva).

La valutazione globale delle funzioni cognitive può essere effettuata utilizzando vari test: Mini-Mental State Examination (MMSE) Severe Impairment Battery (SIB), Milan Overall Dementia Assessment (MODA), Alzheimer's Disease Assessment Scale- (ADAS-Cog). Tali test di screening sono utili per l'identificazione di casi che richiedono successivi step di valutazione più dettagliata attraverso idonei test neuropsicologici (55);

- identificazione dei sintomi non cognitivi (della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento) eventualmente associati attraverso idonei strumenti [UCLA Neuropsychiatric Inventory, Geriatric Depression Scale (GDS), Cornell Depression Scale, Scala per la valutazione dell'insight];
- valutazione dello stato funzionale [Barthel Index, Attività di Base della vita quotidiana (BADL), Attività Strumentali della Vita quotidiana (IADL), Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale (BANSS), Scala di Tinetti, Physical Performance Test (PPT), Direct Assessment of Functional

Status (DAFS)].

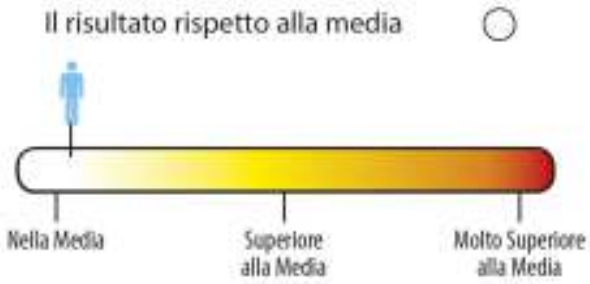
Gli esami del sangue, sempre secondo le linee guida della EFNS (55), sono utili per escludere la presenza contemporanea nella stessa persona di più patologie e dovrebbero includere: emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, TSH, glicemia; dosaggio di vitamina B12, folati, calcio. I test sierologici per sifilide, malattia da borrelia e HIV dovrebbero essere considerati quando siano presenti caratteristiche cliniche suggestive per tali patologie.
Le indagini diagnostiche per immagini del cervello sono utili per la diagnosi differenziale tra paziente affetto da MA e paziente affetto da patologie trattabili chirurgicamente: almeno una volta nel percorso diagnostico il paziente dovrebbe essere sottoposto a TAC oppure a RNM. Quest'ultima metodica è più sensibile rispetto alla TAC nel rilevare alterazioni vascolari anche minime; mostrerà inoltre atrofia sproporzionata nei lobi mediale, laterale basale e temporale, e nella corteccia parietale mediale (56).
L'Elettroencefalogramma (EEG) viene considerato un interessante strumento di supporto per la diagnosi della MA: sembra ormai consolidato che i rapporti tra i ritmi cerebrali theta/gamma e alpha3/alpha2 possono essere considerati indicatori di declino cognitivo, anche se nel 14% dei pazienti con malattia conclamata l'elettroencefalogramma non mostra alterazioni (55). Una tomografia ad emissione di positroni (PET) per lo studio del metabolismo cerebrale con 18F-FDG (18Fluoro-Fluorodesossiglucosio) è stimata avere un'elevata sensibilità (93%) ed una buona accuratezza diagnostica (82%) e specificità (63%) nella MA. Si potranno osservare immagini compatibili con la presenza di depositi di amiloide, oppure diminuzione della captazione del 18F-FDG nelle aree corticali temporo-parietali.
Secondo quanto descritto dal gruppo di lavoro NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) è possibile individuare alcuni biomarkers della MA. Questi possono essere suddivisi in:

1. biomarkers relativi al processo di deposizione di proteine A nel cervello, con un basso livello di Aβ-42 nel liquido cerebrospinale,
2. biomarkers relativi alla degenerazione o lesione neuronale: elevati livelli di tau nel liquido cerebro-spinale [sia sotto forma di tau totale (t-tau), sia di tau fosforilata (p-tau)].

Alcuni di questi biomarkers possono essere utili anche come fattori predittivi della progressione della malattia (77, 78).

Livello di suscettibilità 1

Situazione di rischio perfettamente in media.



Raccomandazioni

Si raccomanda di ricevere un consulto da uno Specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ABCA7	rs3764650	G	TT
AC110611.1	rs753129	G	AG
APOC4	rs5167	G	TG
APOEAPOC1	rs4420638	G	AA
BIN1	rs744373	G	TT
BIN1	rs7561528	A	GG
CD33	rs3865444	A	GG
CLU	rs1532278	T	CC
CPT1B	rs727153	C	GG
CTNNA3	rs10822890	A	AG
EPHA1	rs11767557	C	TT
FERMT2	rs17125944	C	TT
Intergenic	rs10402271	G	TG
LRAT	rs156501	T	AG
MS4A4A	rs4938933	C	TC

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MTHFD1L	rs11754661	A	AG
PCDH11X	rs2573905	C	TT
PGBD1	rs3800324	A	GG
PICALM	rs561655	G	AG
PPP1R3B	rs3748140	T	GG
PVRL2	rs6859	A	GG
RP11-242G20.2	rs4746003	T	CC
SCIMP	rs7225151	A	GG
TOMM40	rs2075650	G	AA
ZNF320	rs6509701	C	TC

Meccanismi biologici

Come già riferito, la MA non è una malattia esclusivamente su base genetica, ma può essere considerata una malattia multifattoriale, le cui cause restano in gran parte sconosciute. In particolare, la forma sporadica di Alzheimer, che conta il 75-80% di tutti i casi di MA, è probabilmente il risultato di una complessa associazione tra network poligenico, fattori ambientali e stile di vita (19, 20).
Distinguiamo pertanto:

1. fattori di rischio genetici,
2. fattori di rischio non genetici.

1 - Fattori di rischio genetici

Nel complesso, i dati finora in nostro possesso hanno confermato che i geni implicati nella genesi della MA rientrano in quattro categorie e sono coinvolti:

- nel metabolismo della ß amiloide,
- nel metabolismo lipidico,
- nell'immunità innata,
- nel meccanismo di segnalazione cellulare (7).

Dei fattori di rischio genetici si è già parlato diffusamente nella parte introduttiva.

2 - Fattori di rischio non genetici

Alcuni fattori di rischio modificabili (importanti proprio perché su di essi è possibile intervenire) hanno ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni nella genesi della MA. Studi epidemiologici e clinici suggeriscono che i disturbi vascolari e metabolici costituiscono importanti fattori di rischio per la MA. L'ipertensione (21) e alti livelli di colesterolo nel sangue (22), possono essere correlati all'insorgenza di demenza senile, e quindi alla MA.

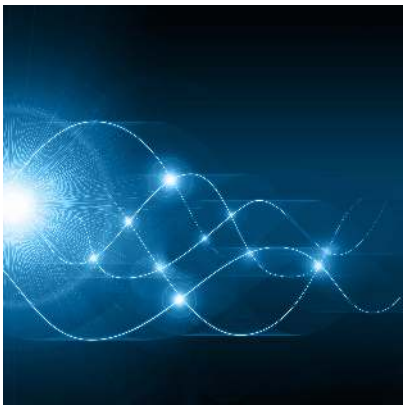
La presenza di queste due alterazioni può portare ad ipoperfusione cerebrale cronica o episodica (per esempio come avviene nel caso di stenosi carotidea) e si possono così avviare o accelerare i processi neurodegenerativi tipici dell'invecchiamento cerebrale, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti (23, 24, 21).

Gli effetti dell'ipercolesterolemia sull'incidenza della MA possono anche essere dovuti ad un aumento della sintesi di Aβ-42, oppure ad interferenze con il trasporto e il metabolismo di questo peptide (25). Alcuni autori (21, 26) suggeriscono che i biomarkers della aterosclerosi periferica possono essere indicatori precoci di una fase subclinica della MA.

Esiste però anche un'altra visione sul significato che può avere un'ipercolesterolemia. E' noto che il colesterolo è necessario ovunque nel cervello. In questa sede infatti agisce come antiossidante ed isolante elettrico (al fine di evitare perdite di ioni), funge da impalcatura strutturale per la rete neurale, ed è un componente funzionale di tutte le membrane; inoltre gioca un ruolo importante nella formazione e nel funzionamento delle sinapsi nel cervello.

Rapp et al. (27) hanno dimostrato che la presenza dell'allele APOE&epsilon4 determina una ridotta captazione di colesterolo da parte degli astrociti (cellule che aiutano i neuroni nel mantenimento della salute ottimale) situati nell'ippocampo. Livelli elevati di colesterolo nel sangue possono quindi segnalare indirettamente la presenza dell'allele APOE&epsilon4.

Questa ipercolesterolemia potrebbe essere interpretata come "compensatoria e protettiva", ovvero l'organismo, aumentando la produzione e quindi i livelli di colesterolo circolante (in particolare di quello LDL), probabilmente ha l'intento di fornire colesterolo a sufficienza ad una parte così fondamentale per la sopravvivenza, quale è il cervello, e ci sono studi che confermerebbero questa ipotesi (28, 29). Sulla base di questo ragionamento, sarebbe interessante intercettare persone con ipercolesterolemia familiare e sottoporle al Test per MA per verificare la presenza dell'allele APOE&epsilon4.



Anche le condizioni di sovrappeso e/o obesità sembrano aumentare il rischio di predisposizione alla MA (22), probabilmente attraverso una disfunzione vascolare oppure attraverso gli effetti delle sostanze ormonali (adipochine) secrete dal tessuto adiposo (30).

Il diabete è associato ad aumento della probabilità di sviluppare demenza (31, 21, 64, 65) e l'effetto diretto della tossicità mediata dal glucosio, dai prodotti avanzati della glicazione (AGEs, Advanced Glycation End products) e dall'iperinsulinemia sul metabolismo della ß amiloide e sui processi neurodegenerativi è stato più volte sottolineato da diversi Autori (31-40).

Per quanto riguarda il fumo di tabacco, sono stati riportati risultati contrastanti; studi recenti hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è associato ad un aumentato rischio di MA nelle persone anziane (41). Altri ricercatori hanno segnalato ulteriori fattori di rischio: elevato apporto con la dieta di grassi saturi (42); elevati livelli di omocisteina (43, 44) e di fibrinogeno (45) e presenza di marcatori di infiammazione periferica (46, 66, 67) nel sangue; presenza di fibrillazione atriale (47) e storia di trauma cranico (48). E' stata dimostrata anche l'associazione tra bassa sideremia, bassa ferritina e bassa transferrina nel sangue e MA; tutto ciò rifletterebbe una disregolazione nell'omeostasi del Ferro, e l'accumulo intracellulare dello ione metallico nei neuroni aumenterebbe il danno ossidativo che contribuirebbe alla patofisiologia della MA (75).

Un basso apporto con la dieta di acidi grassi polinsaturi della linea omega 3 sembra favorire lo sviluppo della malattia; invece riveste un ruolo protettivo un abbondante consumo degli stessi acidi grassi (49). Recentemente (50) è stata messa in evidenza a livello sperimentale la possibilità di dosare nel sangue i livelli di alcuni fosfolipidi che sarebbero utili per predire in anticipo il rischio di insorgenza della patologia, ma un test basato su questa ricerca non è ancora disponibile a livello clinico.

Riteniamo che questo sia un livello di intervento diagnostico più tardivo rispetto ad un test genetico, in quanto la comparsa dei fosfolipidi è già segnale di un ipotetico danno o di un'alterazione metabolica evidente. E' stata anche messa in luce da alcuni autori (62, 63) la sospetta responsabilità dell'alluminio nella genesi della MA.

Nella popolazione anziana, gli studi dimostrano una forte relazione inversa tra i livelli di attività mentale, sociale, attività fisica e il rischio di demenza (51, 52). La stimolazione fisico/mentale continua può portare ad un utilizzo più efficace e flessibile delle reti neuronali del cervello, con conseguente aumento della riserva funzionale cognitiva che ostacola l'insorgere della patologia cerebrale. Pertanto ambienti stimolanti ed esercizio fisico possono essere fattori protettivi e capaci di allontanare il rischio di insorgenza della patologia (53, 54).

Stile di vita: strategie di protezione della salute e prevenzione

Pianificazioni alimentare e interventi nutrizionali

Nei casi di rischio e suscettibilità aumentati e capaci di sviluppare disordini a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) si raccomanda un tempestivo intervento di correzione delle abitudini alimentari. Un consulto specialistico sarà utile per programmare in modo corretto il proprio piano dietetico. Nel caso di "Livello di suscettibilità aumentato" si raccomanda di fare attenzione all'introito calorico totale e all'assunzione di alimenti con densità calorica elevata e ricchi in zuccheri con particolare riguardo agli zuccheri raffinati. Questo tipo di intervento è la principale azione di protezione della salute e di prevenzione nei confronti dell'insorgenza dell'insulino-resistenza, la quale può avere ripercussioni anche a livello del SNC.

Pertanto saranno utili i seguenti accorgimenti alimentari:

- diminuzione nel consumo di carboidrati ad elevato indice glicemico;
- diminuzione, se non eliminazione, di zuccheri raffinati, in particolare del fruttosio (spesso inserito come dolcificante in molti alimenti e bevande), perché ha un effetto 10 volte maggiore rispetto al glucosio nel produrre prodotti avanzati della glicazione (AGEs) (73) ed un comprovato effetto nel generare la sindrome metabolica (74);
- aumento dell'assunzione di fibre e di vegetali (legumi e vegetali in genere, frutta e cereali integrali);
- aumento del consumo di acidi grassi monoinsaturi (olio di oliva, frutta secca a guscio – nocciole, noci) e polinsaturi soprattutto della serie omega 3 (semi di lino, pesce od integratori a base di olio di pesce), ad azione antinfiammatoria e protettiva sul SNC.

Secondo alcuni autori (35), anche il consumo di acidi grassi saturi non va demonizzato, anzi ne andrebbero consumati quantità superiori rispetto alla classica raccomandazione (assumerne quantità che apportino meno del 10% delle calorie totali introdotte quotidianamente), nel caso ci si trovi di fronte a pazienti affetti da MA.

Secondo un articolo apparso nel 2013 sulla rivista Current Neuropharmacology (76) alcuni composti naturali di derivazione vegetale (bilobalide, quercetina, epigallocatechina gallato, resveratrolo, curcumina, uperzina A, berberina, acido rosmarinico, luteolina, apigenina) e di derivazione animale

(chitosano) potrebbero avere un'utilità nel trattamento della MA.

Anche l'esposizione al fumo di tabacco (41) e a inquinanti ambientali, ad esempio l'alluminio (62, 63), e l'esposizione a stress psico-fisico, sono annoverabili tra questi fattori ambientali di rischio. La compresenza di più fattori fa sì che il rischio globale aumenti e peggiora la prognosi.

Attività fisica

Una delle misure di protezione e prevenzione più importanti per tutte le malattie cronico-degenerative associate all'invecchiamento è l'attività fisica. Questa va svolta nelle forme e nel grado d'intensità compatibili con lo stato di salute e con le inclinazioni dell'individuo e va sempre accompagnata ad un regime alimentare e tempi di recupero adeguati.

I benefici dell'attività fisica valgono sia per i soggetti sani come misura di prevenzione primaria (mantenimento delle normali funzioni endocrine e del metabolismo energetico), sia per i soggetti già diagnosticati affetti da "sospetta MA" che possono ottenere un'azione di rallentamento nella progressione della malattia.

Sono utilizzabili sia attività aerobiche di durata compresa tra i 30 e i 45 minuti, ripetute con cadenza di almeno 3 sessioni settimanali, sia attività di potenziamento muscolare, soprattutto di fronte ad evidenti situazioni di sarcopenia. Tutte queste attività vanno opportunamente impostate con l'ausilio di un trainer e di un medico specialista che assicurano l'idoneità e verificano gli eventuali benefici apportati dall'esecuzione degli esercizi fisici.

Ricerche su modelli animali di MA (69-72) dimostrerebbero che le azioni benefiche dell'attività fisica derivano probabilmente da:

1. una diminuzione nella produzione di Aß-42 amiloide;
2. una riduzione dei meccanismi biochimici che portano ad apoptosi (morte) dei neuroni;
3. un aumento di alcune proteine (ad es. BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor) che inducono un successivo aumento nella produzione di superossido dismutasi 1 (SOD-1), catalasi e Bcl-2, col risultato finale di un'azione antiossidante ed anti-apoptotica
4. un aumento di proteine che rendono i neuroni cerebrali più resistenti all'azione del danno indotto dallo stress;
5. un ristabilimento dei normali livelli ematici di colesterolo, glucosio ed insulina.

Bibliografia

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2012; 8: 131-168

2. Campion, D. et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic eterogeneity, and mutation spectrum. Am. J. Hum. Genet. 65, 664–670.

3. Nussbaum, R. L., Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 348, 1356–1364.

4. Wingo, T. S. et al. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. Arch. Neurol. 69, 59–64.

5. Gatz, M. et al. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch. Gen. Psychiatry 63, 168–174.

6. Avramopoulos, D. (2009). Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. Genome Med. 1, 34.

7. Rudolph E. Tanzi (2013). A Brief History of Alzheimer's Disease Gene Discovery. Journal of Alzheimer's Disease 33 (2013) S5–S13.

8. Corder, E. et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261, 921–923.

9. Coon, K. D. et al. (2007). A high-density whole genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. J. Clin. Psychiatry 68, 613–618.

10. Genin, E. et al. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol. Psychiatry 16, 903–907.

11. Farrer, L. A. et al. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 278, 1349–1356.

12. Bendlin B.B. et al. (2010). White matter is altered with parental family history of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. September ; 6(5): 394–403.

13. Harold, D. et al. (2009). Genome-Wide Association Study identifies variants at CLUand PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat. Genet. 41, 1088–1093.

14. Lambert, J. C., Amouyel, P. (2011). Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? Curr. Opin. Genet. Dev. 21, 295–301.

15. Seshadri, S. et al. (2010). Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. JAMA 303, 1832–1840.

16. Hollingworth, P. et al. (2011a). Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges. Int. J. Geriatr. Psychiatry 26, 793–802.

17. Hollingworth, P. et al. (2011b). Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. Nat. Genet. 43, 429–435.

18. Naj, A. et al. (2011). Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. Nat. Genet. 43, 436–441.

19. Anouk G.W. van Norden et al. (2012). Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. Biochimica et Biophysica Acta 1822; 340–349.

20. Rory J Kelleher, Roy L Soiza (2011). Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? Am J Cardiovasc Dis 2013;3(4):197-226.
21. Qiu, C. et al. (2006). Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a populationbased cohort study. Arch. Intern. Med. 166, 1003–1008.
22. Kivipelto,M. et al. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. Arch. Neurol. 62, 1556–1560.
23. Iadecola, C., Gorelick, P. (2003). Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. Stroke 34, 335–337.
24. de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. Lancet Neurol. 3, 184–190.
25. Kuller, L., Lopez,O. (2011). Dementia and Alzheimer's disease: a new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture. Alzheimers Dement. 7, 540–550.
26. Muller, M. et al. (2007). Cardiovascular disease and cognitive performance in middle aged and elderly men. Atherosclerosis 190, 143–149.
27. Rapp, A et al. (2006). Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. Biochimie; 88:473–83.
28. Notkola, IL et al. (1998). Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology; 17:14–20.
29. Solomon, A et al. (2009). Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. Dement Geriatr Cogn Disord;28:75–80
30. Power B.D. et al. (2011). Body Adiposity in Later Life and the Incidence of Dementia: The Health in Men Study. PLoS ONE 6(3): e17902.
31. Biessels, G. et al. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 5, 64–74.
32. de la Monte, S.M. et al. (2008). Alzheimer's Disease is type 3 Diabetes–Evidence Reviewed. J Diabetes Sci Technol. 2(6): 1101–1113.
33. de la Monte, S.M. (2012). Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research, 9, 35-66
34. Chen, Z. et al. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. Prog Neurobiol.; 108:21-43.
35. Seneff, S. et al. (2011). Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. Eur J Intern Med. doi:10.1016/j.ejim.2010.12.017.
36. Craft, S. Watson, G.S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. Lancet Neurol. 3:169-78.
37. Grillo M.A., Colombatto S. (2008). Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in agingand in neurodegenerative diseases. Amino Acids 35: 29–36
38. Takahiko Kawamura et al. (2012). Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? Journal of Diabetes Investigation Volume 3 Issue 5, 413-423.
39. Xu W.L. et al. (2004). Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-

up study. Neurology. 63:1181-1186.
40. Yaffe K. et al. (2006). Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. J Nutr Health Aging. 10(4):293-5.
41. Cataldo, J. et al (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. J. Alzheimer Dis.19, 465–480.
42. Georgea D. R. et al. (2009). The role of nutrients in the prevention and treatment of Alzheimer!s disease: methodology for a systematic review. European Journal of Neurology 2009, 16 (Suppl. 1): 8–11
43. Kalmijn, S. et al. (1999). Total homocysteine and cognitive decline in a community based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. Am. J. Epidemiol. 150, 283–289.
44. Lipnicki DM et al. (2013). Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study. PLoS ONE 8(6): e65841. doi: 10.1371/journal.pone.0065841.
45. Bots, L. et al. (1998). Coagulation and fibrinolysis markers and risk of dementia: the Dutch vascular factors in dementia study. Haemostasis 28, 216–222.
46. Engelhart, M. et al. (2004). Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. The Rotterdam Study. Arch. Neurol. 61, 668–672.
47. Duron, E., Hanon,O. (2010). Atrial fibrillation and cognitive function. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. 8, 209–214.
48. Guo, Z. et al. (2000). Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. Neurology 54, 1316–1323. 49. Gu, Y. et al. (2012). Nutrient intake and plasma β-amyloid. Neurology, vol. 78 no. 23 1832-1840.
50. Mapstone, M. et al. (2014). Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. Nature Medicine 20, 415–418.
51. Wang, X. et al. (2002). Late life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. Am. J. Epidemiol. 155, 1081–1087.
52. Rovio, S. et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 4, 705–711.
53. Fratiglioni, L. et al. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. 3, 343–353.
54. Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 20, S69–S74.
55. Hort, J. Et al. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur. J.Neurol. 17, 1236–1248.
56. McKhann, G. M. et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 7, 263–269.
57. Gwenaëlle Douaud et al. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. PNAS, doi:10.1073/pnas.1301816110.
58. George RC et al. (2013). Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: implications of beneficial effects in modulating Alzheimer's disease pathogenesis. J Alzheimers Dis.; 36 (1):21-40.
59. Balion, C. et al. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia. A systematic review and meta-analysis. Neurology, vol. 79 no. 13 1397-1405

60. Rolland, Y. et al. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. J Am Med Dir Assoc. 9 (6):390-405. doi: 10.1016/j.jamda.2008.02.007.
61. Polidori, M.C. et al. (2010). Review Article. Prevention of Dementia: Focus on Lifestyle. International Journal of Alzheimer's Disease, Article ID 393579, 9 pages
62. Wang, J.Z. et al. (2013) Aluminum(III) interferes with the structure and the activity of the peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (Pin1): a new mechanism contributing to the pathogenesis of Alzheimer's disease and cancers? J Inorg Biochem.; 126:111-7. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.05.017. Epub 2013 Jun 5.
63. Walton, J.R. (2014). Chronic Aluminum Intake Causes Alzheimer's Disease: Applying Sir Austin Bradford Hill's Causality Criteria. J Alzheimers Dis. [Epub ahead of print]
64. Ott, A. et al. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. Neurology; 53:1937–42.
65. Nicolls, M.R. (2004) The clinical and biological relationship between type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res.; 1:47–54.
66. Bi, B.T. et al. (2012). Promotion of β-amyloid production by C-reactive protein and its implications in the early pathogenesis of Alzheimer's disease. Neurochem Int.; 60(3):257-66. doi: 0.1016/j.neuint.2011.12.007. Epub 2011 Dec 19.
67. Lin, H.B. et al. (2009). Memory deficits and neurochemical changes induced by C-reactive protein in rats: implication in Alzheimer's disease. Psychopharmacology (Berl); 204(4):705-14. doi: 10.1007/s00213-009-1499-2. Epub 2009 Mar 5.
68. Um, H.S. et al. (2008). Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. Int J Mol Med.; 22(4):529-39.
69. Adlard, P.A. et al. (2005). Voluntary Exercise Decreases Amyloid Load in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. The Journal of Neuroscience, 25(17): 4217-4221; doi: 10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005.
70. Liu, H.L. et al. (2011). Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. Behav Brain Res.; 218(2):308-14. doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.030. Epub 2010 Dec 27.
71. Um, H.S. et al. (2008). Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. Int J Mol Med. 2008 Oct;22(4):529-39.
72. García-Mesa, Y. et al. (2011). Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. J Alzheimers Dis.; 24(3):421-54. doi: 10.3233/JAD-2011-101635.
73. Levi, B., Werman, M.J. (1998) Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. J Nutr.; 128:1442–9.
74. Kelishadi, R. et al. (2014). Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. Nutrition.;30(5):503-510. doi: 10.1016/j.nut.2013.08.014.
75. Crespo, .C. et al. (2014). Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation. Neurobiol Aging.; 35(4):777-85.

76. Niloufar Ansari, Fariba Khodagholi (2013). Natural Products as Promising Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease: Molecular Mechanism Aspect. Current Neuropharmacology, 11, 414-429.
77. Kester, M. I. et al. (2009). CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology 73, 1353–1358.
78. Snider, B. J. et al. (2009). Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. Arch. Neurol. 66, 638–645.
79. Zhichun Chen, Chunjiu Zhong (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. Neurosci Bull April 1, 2014, 30(2): 271–281
80. Patrizia Mecocci, Maria Cristina Polidori (2012). Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta 1822, 631–638.
81. Cesare Mancuso et al. (2012). Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine. Biochimica et Biophysica Acta 1822 (2012) 616–624.

Parkinson

Introduzione

I sintomi

La malattia di Parkinson è la forma primaria e più comune di parkinsonismo.
Con questo termine ci si riferisce a tutte le situazioni cliniche caratterizzate da:

- tremore a riposo: tremore incontrollabile, che di solito inizia alla mano o al braccio ed è più probabile che si verifichi quando l'arto è a riposo
- bradicinesia: i movimenti volontari sono progressivamente più lenti e meno ampi del normale, con azioni ripetitive; ciò può rendere le attività quotidiane difficili e può manifestarsi come un caratteristico lento strascicare dei piedi con passi molto piccoli
- rigidità muscolare: rigidità e tensione nei muscoli, che possono sia rendere difficili i movimenti, sia alterare la mimica facciale, oppure provocare crampi muscolari dolorosi

L'insieme di questi tre sintomi principali viene anche definito come "parkinsonismo".Queste disfunzioni motorie diventano evidenti solo quando il 70-80% delle terminazioni nervose nigrostriatali ha subito una degenerazione, suggerendo l'esistenza di un importante meccanismo di compensazione nelle prime fasi della malattia. Esistono però segni o sintomi premonitori che possono essere presenti ancor prima che si sia manifestata la classica "triade motoria".

Sintomi fisici:

- instabilità posturale, disturbi dell'equilibrio, con conseguente maggior rischio di cadute e traumi

- perdita del senso dell'olfatto (anosmia), che si può manifestare anche molti anni prima dei sintomi classici - nevralgie, con sensazioni sgradevoli quali bruciore, sensazione di freddo o intorpidimento
- disturbi della minzione, quali pollachiuria, nicturia o incontinenza urinaria
- stitichezza
- disfunzione erettile negli uomini
- disfunzione sessuale nelle donne: calo della libido, anorgasmia
- vertigini, visione offuscata o lipotimie quando si passa da una posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta, disturbi provocati da un improvviso calo della pressione arteriosa (ipotensione ortostatica)
- sudorazione eccessiva (iperidrosi)
- difficoltà della deglutizione e disfagia, che possono portare a malnutrizione e disidratazione - eccessiva produzione di saliva (scialorrea)
- dolore persistente al collo
- cambiamenti nella modalità della scrittura
- variazioni della voce e della parola
- limitatezza dei movimenti delle braccia

Sintomi mentali:

- depressione e ansia
- insonnia, con conseguente sonnolenza durante il giorno
- decadimento cognitivo lieve: difficoltà mnemoniche lievi e problemi con le attività che richiedono una pianificazione ed organizzazione
- decadimento cognitivo grave, demenza: problemi più gravi di memoria, cambiamenti di personalità, allucinazioni visive, percezione alterata della realtà.

Diagnosi

La diagnosi di sindrome parkinsoniana è confermata se sono presenti bradicinesia e almeno uno dei seguenti sintomi:

- rigidità muscolare
- tremore a riposo con frequenza da 4 a 6 Hz
- instabilità posturale non causata da disfunzione primaria visiva, vestibolare, cerebellare o

propriocettiva.

Altri criteri a supporto della diagnosi della malattia di Parkinson, tre o più dei quali sono necessari per la diagnosi definitiva di morbo di Parkinson:

- insorgenza unilaterale
- presenza di tremore a riposo
- malattia progressiva
- asimmetria persistente che colpisce maggiormente il lato in cui è insorta la patologia
- eccellente risposta (70-100%) alla L-dopa
- corea grave L-dopa indotta
- risposta alla L-dopa continuata per 5 anni o più
- decorso clinico di 10 anni o più
- iposmia
- allucinazioni visive

Esame istologico

All'esame istologico del materiale autoptico si osserva perdita progressiva e profonda dei neuroni dopaminergici contenenti neuromelanina nella pars compacta della sostanza nera; inoltre sono presenti eosinofila, inclusioni proteiche intracellulari, chiamate corpi di Lewy, e neuriti distrofiche di Lewy nel tronco cerebrale e nelle aree corticali.
I componenti di base di queste inclusioni sono α-sinucleina, neurofilamenti di proteine e ubiquitina (3).
E' inoltre spesso presente gliosi nel nucleo striato e nella sostanza nera.

Fattori di rischio

I fattori di rischio per la malattia di Parkinson sono:

- Età: il rischio di comparsa della malattia aumenta all'aumentare dell'età.
- Genetica: avere un parente stretto con malattia di Parkinson aumenta le probabilità di sviluppare la malattia.
- Sesso: gli uomini hanno più probabilità (19:100000) di sviluppare il morbo di Parkinson rispetto alle donne (9,9:100000) [4]
- Esposizione a tossine: l'esposizione agli erbicidi e pesticidi può aumentare lievemente il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson. (5)

Esaminiamo ora più in dettaglio il fattore di rischio genetico/ereditario.

Cause ereditarie

Gli studi hanno identificato:

1. forme mendeliane della malattia di Parkinson, in cui è responsabile la mutazione di un singolo gene
2. fattori genetici che predispongono un individuo a sviluppare la malattia di Parkinson in famiglie prive di un meccanismo di trasmissione ereditaria mendeliana.

1. Forme medeliane:

La mutazione di un singolo gene dà origine ad una forma mendeliana di malattia di Parkinson, che può essere ereditata con a) modalità autosomica dominante, b) autosomica recessiva, o, meno comunemente, c) legata al cromosoma X. Esistono varianti patogene di alcuni geni (Tabella A) capaci di provocare la malattia di Parkinson (con fenotipi clinici e neuropatologici variabili). Queste varianti patogene causano disfunzioni nei mitocondri o nei lisosomi, nell'aggregazione proteica, nella trasmissione sinaptica, nel sistema ubiquitina-proteasoma e nelle vie di segnalazione delle chinasi, tutte alterazioni che giocano un ruolo importante nella patogenesi della MP (6).

Modalità di trasmissione ereditaria	**Nome del Locus**	**Gene**	**Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene**	**Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]**	**Nome della proteina prodotta dal gene**
Autosomica dominante	PARK1	*SNCA*	Rara	PARK-SNCA	a-sinucleina
PARK8	*LRRK2*	1%-2%	PARK-LRRK2	Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2	

Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
PARK17	*VPS35*	Rara	PARK-VPS35	Vacuolar protein sorting-associated protein 35	
Autosomica recessiva	PARK2	*PARK2*	1%	PARK-PARKIN	Parkin
PARK6	*PINK1*	Rara	PARK-PINK1	Serine/threonine-protein kinase PINK1	
PARK7	*PARK7*	Rara	PARK-DJ1	Protein DJ-1	
PARK9	*ATP13A2*	Rara	PARK-ATP13A2	Probable cation-transporting ATPase 13A2	
PARK15	*FBX07*	Rara	PARK-FBX07	F-box only protein 7	

Modalità di trasmissione ereditaria	Nome del Locus	Gene	Proporzione di malattia di Parkinson attribuita alla mutazione di questo gene	Nomenclatura proposta da Marras et al [2012]	Nome della proteina prodotta dal gene
SLC6A3	*SLC6A3*	Rara	Nessuno	Sodium-dependent dopamine transporter	
Legata al cromosoma X	PARK12	*TAF1*	Rara	DYT/TAF1	Transcription initiation factor TFIID subunit 1

Tabella A: Tratta da: NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Parkinson Disease Overview. Janice Farlow et al. MODIFICATA (7)

- Forma di MP a trasmissione ereditaria autosomica dominante:

Variazioni eterozigote patogenetiche di alcuni geni (SNCA, LRRK2 e VPS35) portano a forme autosomiche dominanti della malattia di Parkinson in cui l'insorgenza della malattia è in genere più tardiva rispetto alle forme autosomiche recessive.

- Forma di MP a trasmissione ereditaria autosomica recessiva:

Varianti patogenetiche bialleliche per alcuni geni (PARK2 , PINK1, PARK7, ATP13A2, FBX07, SLC6A3 e DJ-1) sono alla base della forma autosomica recessiva di PD. Questa è caratterizzata da insorgenza precoce, progressione della malattia lenta e dalla presenza di lievi sintomi non motori.

- Forma di MP a trasmissione ereditaria legata al cromosoma X

Ad oggi, la mutazione del gene TAF1/DYT è l'unica nota causa della malattia di Parkinson con ereditarietà legata al cromosoma X. La mutazione di questo gene è rara ed è stata trovata solo tra individui di Panayan (Filippine).

Modalità di ereditarietà e rischio relativo di sviluppare la malattia:

- Rischio familiare nella forma a trasmissione autosomica dominante:

La maggior parte degli individui con diagnosi di MP a trasmissione autosomica dominante ha un genitore affetto, anche se l'anamnesi familiare può risultare negativa a causa del mancato riconoscimento del disturbo nei familiari, della morte precoce dei genitori prima della comparsa dei sintomi, dell'insorgenza tardiva della malattia nel genitore affetto o per un meccanismo di penetranza ridotta. Un soggetto con malattia di Parkinson può anche manifestare la malattia come risultato di una variante patogena de novo; la proporzione dei casi dovuti a questo meccanismo è attualmente sconosciuta. Il rischio per i fratelli del soggetto ammalato dipende dall'assetto genetico dei genitori: se un genitore è portatore di una variante genica capace di provocare la malattia, il rischio per i fratelli e sorelle di ereditare la mutazione è del 50%. Quindi ogni figlio di un individuo con forma di MP a trasmissione autosomica dominante ha una probabilità del 50% di ereditare la variante patogena del gene.

- Rischio familiare nella forma a trasmissione autosomica recessiva:

I genitori sani di un individuo malato sono eterozigoti obbligati e quindi portatori di una variante normale e di una patogena del gene. La presenza di una singola variante patogena del gene (eterozigosi) non è sufficiente per causare la malattia. Al concepimento, ogni fratello e sorella di un individuo con forma di MP a trasmissione autosomica recessiva ha un rischio del 25% di manifestare la malattia, una probabilità del 50% di essere un portatore asintomatico e una probabilità del 25% di essere sano e non portatore della variante patogena del gene.

2. Fattori genetici:

Fattori genetici che predispongono un individuo a sviluppare la malattia di Parkinson in afmiglie prive di un meccanismo di trasmissione ereditaria mendeliana. Per i casi a trasmissione non-mendeliana della malattia di Parkinson può essere eseguita una consulenza genetica sia nei malati, sia nei loro familiari. Il rischio di sviluppare la malattia nei parenti di primo grado (genitori, fratelli e sorelle e figli) di una persona con malattia di Parkinson varia da studio a studio e da paese a paese. I più grandi studi di popolazione degli Stati Uniti mostrano che i parenti di primo grado di un individuo affetto hanno una probabilità di sviluppare la malattia stimata tra 2,7 e 3,5 volte più elevata rispetto agli individui senza una storia familiare per la malattia. Poiché il rischio di sviluppare la malattia nella popolazione normale è di circa 1% -2% (8), il rischio cumulativo nel corso dell'intera vita per i parenti di primo grado di un soggetto malato è quindi compreso tra il 3% e il 7%.

3. Cause multifattoriali sconosciute:

La maggior parte dei casi di MP (70% -85%) non è familiare e viene definita MP sporadica idiopatica. Il "modello monogenico" non è applicabile e non può spiegare i meccanismi alla base di questa forma di MP, una malattia complessa causata dall'interazione di molteplici fattori genetici e non genetici, ad esempio esposizioni ambientali (9-12). Si presume che lo stesso gruppo di geni di suscettibilità predisponga sia alla forma familiare idiopatica sia alla forma sporadica, e studi di associazione genome wide hanno confermato questa ipotesi (13).

Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) risultano essere un approccio più preciso per identificare loci di suscettibilità. Questi studi di genotipizzazione sono in grado di analizzare centinaia di migliaia di SNPs contemporaneamente in un'ampia serie di casi (malati) rispetto ai controlli sani e identificano gli alleli a bassa penetranza che non possono essere rilevati da studi di linkage, perché questi sono meno precisi rispetto all'analisi di associazione. Una recente meta-analisi da cinque GWAS sulla MP eseguiti negli Stati Uniti e in Europa hanno portato alla conferma di sei loci precedentemente noti (MAPT, SNCA, HLA-DRB5, BST1, GAK, e LRRK2) e alla identificazione di cinque nuovi loci (ACMSD, STK39, MCCC1 / LAMP3, SYT11, e CCDC62 / HIP1R) (13, 14)

Livello di suscettibilità 1

Il profilo dei polimorfismi rilevato comporta un livello di suscettibilità alla malattia pari a quello della popolazione di riferimento.

Raccomandazioni

La malattia di Parkinson (MP) è probabilmente il risultato di una complessa associazione tra fattori genetici, ambientali e tossici.

Sarà pertanto sufficiente mantenere un buono stile di vita, quindi una corretta alimentazione e una regolare attività fisica al fine del mantenimento del benessere psicco-fisico.

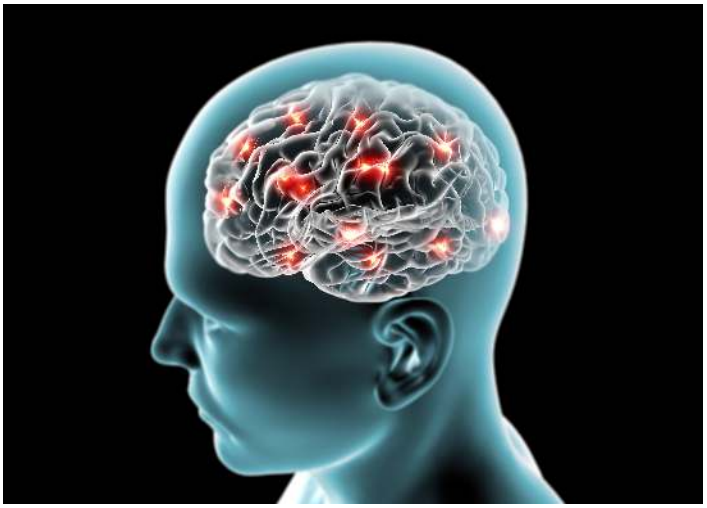
GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADAMTS6	rs2307121	T	CC
BAG6	rs2242656	C	AG
C5orf43ZSWIM6	rs2270822	T	GG
CNTN1	rs13328933	T	CC
DGKQ	rs11248060	T	CC
FAM171A2LOC390800	rs708382	C	AA
FAM47E	rs7655536	C	TT
GAK	rs11726508	T	CC
GPRIN3SNCA	rs11931074	T	GG
GPRIN3SNCA	rs1430961	G	TT
GPRIN3SNCA	rs356174	G	AC
HFE	rs9461362	T	CC
LOC100128521RPL35AP37	rs1444011	G	TT

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
LOC100129900RBMS3	rs13323338	C	TC
LOC100129900RBMS3	rs35883	A	TC
LOC644248MMRN1	rs6532197	G	AA
LRP1B	rs12996731	G	AG
LRP1B	rs2140872	T	CC
NHLRC3LHFP	rs7320516	A	GG
PHF5GPLASS6	rs9917256	A	AG
PTMAP6BMP7	rs331603	G	AA
PTMAP6BMP7	rs331610	G	AA
RPL32P12LOC391636	rs4395500	T	TC
SCARB2	rs11946079	G	TT
SNCA	rs1866995	G	AA
SNCA	rs2736990	G	TC
SNCA	rs356220	T	TC
SNCA	rs3775439	A	GG
SNORA38PRRC2A	rs3132453	T	CC
TMEM175	rs6599389	A	GG
TRIM15TRIM26	rs6905949	C	TT
TRIML2	rs902910	G	CC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I polimorfismi genici studiati in questo pannello costituiscono uno strumento di indagine predittiva di suscettibilità genetica a sviluppare la MP.

Questa suscettibilità va considerata nel contesto di una ampia valutazione clinica del rischio di sviluppare la malattia con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita. Questo test di suscettibilità è quindi un prezioso strumento nutrigenomico applicabile nei protocolli di medicina predittiva e protezione della salute; nelle mani dello specialista il test può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico.



Le linee guida della Federazione Europea delle Società Neurologiche (EFNS, European Federation of Neurological Societies) per la diagnosi e la gestione della MP (7) consigliano 8 punti chiave nel processo diagnostico dei pazienti con parkinsonismo per arrivare a formulare od escludere la diagnosi di malattia di Parkinson:

1. criteri diagnostici clinici
2. test genetici
3. test di funzionalità autonomica
4. test olfattivi
5. criterio ex juvantibus farmacologico
6. test neurofisiologici
7. test neuropsicologici
8. neuroimaging [striatal dopamine transporter (DAT)-SPECT, ecografia transcranica, …]

Non è questo report la sede per approfondire ciascuno di questi punti, sarà il medico di base e/o lo specialista ad utilizzare questi criteri per giungere alla formulazione della corretta diagnosi.

Meccanismi biologici

Oggi la MP viene considerata una patologia diffusa da α-sinucleina [facente parte delle cosiddette α-sinucleinopatie (45-47)] non solamente limitata ai neuroni dopaminergici della sostanza nera. Sempre più spesso, è accettata l'ipotesi che la "patologia di Lewy" si possa estendere dal tronco encefalico al prosencefalo (lobi olfattori, corpi striati, corteccia degli emisferi, talami ottici, epitalamo, talamo, ipotalamo, infundibolo, tuber cinereum, corpi mammillari, lobo posteriore dell'ipofisi).

Questa diffusione coinvolge molti tipi di cellule non-dopaminergiche e si traduce clinicamente nella comparsa di sintomi non motori.
Quindi:

- la MP non può essere considerata una malattia che colpisce esclusivamente il sistema dopaminergico nigrostriatale
- la MP è una malattia multisistemica che colpisce molte diverse regioni del sistema nervoso, con la comparsa di sintomi non motori che assumono pertanto maggior importanza rispetto al passato. Questi possono precedere o seguire la comparsa della sintomatologia motoria: disturbi neuropsichiatrici con ansia, depressione e cambiamento cognitivo.

Come già riferito, la MP non è una malattia esclusivamente su base genetica, ma può essere considerata una malattia multifattoriale, le cui cause restano in gran parte sconosciute.

Si pensa che la maggior parte dei casi di malattia di Parkinson derivi dagli effetti di molteplici geni e fattori di rischio ambientali (ad esempio, traumi cranici, uso di pesticidi).
Distinguiamo pertanto:

1. fattori di rischio genetici
2. fattori di rischio non genetici.

1. Fattori di rischio genetici:

Nel complesso, i dati finora in nostro possesso hanno confermato che i geni implicati nella genesi della MP sono coinvolti in:

- disfunzioni mitocondriali
- disfunzioni lisosomiali
- disfunzioni nell'aggregazione proteica
- disfunzioni nella trasmissione sinaptica
- disfunzioni del sistema ubiquitina-proteasoma
- disfunzioni delle vie di segnalazione delle chinasi

Dei fattori di rischio genetici si è già parlato diffusamente nella parte introduttiva.

2. Fattori di rischio non genetici:

Alcuni fattori di rischio modificabili (importanti proprio perché su di essi è possibile intervenire) hanno ricevuto crescente attenzione negli ultimi anni nella genesi della MP.
Il concetto della MP come malattia che ha origine nel tronco cerebrale o nel sistema nervoso enterico e che coinvolge la sostanza nera solo successivamente, è nato in seguito ad accurati studi istologici di Braak e colleghi. Si è ipotizzato che il processo patologico della MP inizi quando uno stressor proveniente dall'ambiente o generatosi all'interno del corpo raggiunge successivamente il sistema nervoso centrale: qui si diffonde trans-sinapticamente da una regione del cervello vulnerabile alla regione successiva. L'ipotesi del "duplice avvio" postula che l'agente patogenetico neurotropo possa arrivare al cervello sia attraverso un percorso nasale sia attraverso un percorso enterico.

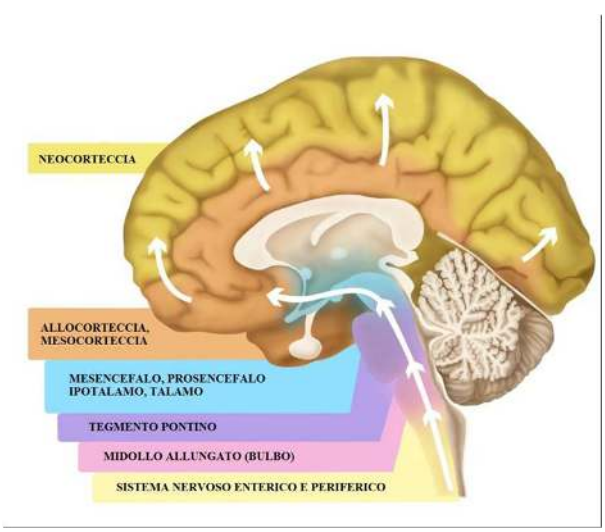
La via nasale spiega il precoce coinvolgimento delle strutture olfattive, nonché la disfunzione olfattiva che è comune nelle prime fasi della PD. Nonostante il coinvolgimento iniziale del sistema olfattivo, Braak et al. (15) non considerano questo sistema il punto principale di partenza per la malattia di Lewy, ma propongono che la patologia prenda avvio dal sistema nervoso enterico.

Il sistema gastrointestinale (GI) e il cervello sono direttamente connessi anatomicamente con il nucleo motore dorsale del nervo vago, una regione del cervello che è capace di esprimere la patologia di Lewy molto precocemente nella progressione della malattia.Una funzione importante del tratto GI è quella di agire come barriera semipermeabile che regola l'assorbimento di nutrienti, ioni e acqua, e che gestisce un gran numero di antigeni alimentari e prodotti batterici (16). Molte malattie intestinali

croniche tra cui la malattia infiammatoria intestinale (IBD) e la malattia celiaca sono associate ad un aumento della permeabilità intestinale conosciuta anche come "leaky gut syndrome".

Questa, in pazienti con una predisposizione genetica alla MP, può essere un processo chiave che promuove un ambiente ossidativo e pro-infiammatorio in grado di contribuire ad innescare e/o a far progredire la MP. Una conseguenza particolarmente dannosa legata all'aumento della permeabilità intestinale è la traslocazione di batteri (per esempio, E. coli) e prodotti batterici [ad esempio, lipopolisaccaride (LPS), noto anche come endotossina], fenomeni che creano un ambiente proinfiammatorio e aumentano lo stress ossidativo a livello del sistema nervoso enterico. Successivamente si innescano alterazioni patologiche nei neuroni sottomucosi mienterici, alterazioni che poi si possono diffondere attraverso il nervo vago nel nucleo motore dorsale del nervo vago (DMV)nel bulbo (17, 18).

L'accumulo di α-sinucleina nel sistema nervoso enterico potrebbe verificarsi anche 20 anni prima della comparsa delle alterazioni degenerative a carico del SNC e dei sintomi motori associati. (19, 20) L' α-sinucleina, e probabilmente altre proteine mal ripiegate all'interno del sistema nervoso enterico, subiscono un meccanismo di glicazione spontanea che porta alla formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), che vengono portati al di fuori della cellula tramite exosomi. Una volta giunti nello spazio extracellulare, gli AGE sono riconosciuti dai recettori specifici posti sulla superficie cellulare (Receptors AGE, RAGE). Il legame AGE-RAGE attiva molteplici vie di segnalazione intracellulare, tra cui un meccanismo che porta ad un aumento dell'espressione di RAGE sulla superficie cellulare, con induzione di stress ossidativo ed infiammazione. Attraverso questo feedback positivo, vi è la diffusione delle alterazioni da cellula a cellula in tutta la parete dell'apparato gastroenterico, e forse anche oltre, fino a raggiungere il DMV.



Il processo patologico quindi sale rostralmente attraverso le regioni sensibili del bulbo, tegmento pontino, mesencefalo e prosencefalo basale, raggiungendo alla fine la corteccia cerebrale (Figura 1) (20). La propagazione del processo patologico non è casuale, e compromette specifici nuclei e neuroni che portano allo sviluppo della patologia di Lewy con una modalità ben precisa. Poiché la patologia avanza dal tronco cerebrale verso l'alto, sia la gravità delle lesioni sia le manifestazioni cliniche della malattia vanno progressivamente aumentando (22).

Gli stessi Autori hanno dimostrato che i tipi di cellule del sistema nervoso centrale che presentano una propensione allo sviluppo della malattia di Lewy hanno caratteristiche comuni. In particolare, i neuroni che hanno assoni lunghi, sottili, amielinici o scarsamente mielinizzati, sono particolarmente suscettibili a sviluppare le tipiche lesioni (17).

Questa ipotesi molto affascinante non è la sola ipotizzata alla base della patologia.

Di seguito un elenco con relativa bibliografia di altri meccanismi che potrebbero essere implicati nello sviluppo della MP:

- Stress ossidativo. Esistono studi (23-26) che dimostrano l'importanza dello stress ossidativo sui meccanismo di scambio dopaminergico e sulla corretta funzione dei mitocondri a livello del SNC
- Neuroinfiammazione. La "neuroinflammation" è un fenomeo importante nella genesi e nella progressione di alcune malattie neurodegenerative, compresa la MP. La neuroinfiammazione non è solo modulata da interazioni tra microglia, astrociti, neuroni, polimorfonucleati e cellule endoteliali, ma anche da un cross-talk tra i vari mediatori lipidici che provengono dalla degradazione enzimatica e non-enzimatica di glicerofosfolipidi e di sfingolipidi delle membrane neuronali. Inoltre anche alcuni recettori, come i Tool Like Receptors e fattori di trascrizione quali i peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) contribuiscono alla modulazione della neuroinfiammazione (27-31).
- Pesticidi e tossine ambientali. Il rapporto tra alcuni pesticidi (ad esempio composti organofosforici, atrazina, carbamati) e MP è noto da tempo, e diversi studi suggeriscono che la malattia può essere dovuta ad una maggiore esposizione a questi xenobiotici ambientali (32-34; 50). In questi studi viene espresso un concetto fondamentale: un ruolo importante nella patogenesi della malattia è svolto dall'interazione tra la genetica del soggetto e i vari fattori ambientali. E' questa interazione che determinerà un maggior rischio d'insorgenza della MP, piuttosto che il solo livello ambientale degli xenobiotici.
- Apparato gastro-intestinale. Abbiamo già discusso precedentemente del rapporto tra intestino e malattia di Parkinson. L'ipotesi che la patologia sia una patologia a diffusione di alfa-sinucleina simile alla malattia a prioni a partenza dall'apparato gastro-intestinale è stata avanzata da altri autori oltre che da Braak e colleghi (35); anche alterazioni della permeabilità intestinale sembrano implicate nella MP (36-38)
- Fumo di sigaretta. Uno studio olandese del 2014 (39) pare confermare l'effetto protettivo del fumo di sigaretta nei confronti del rischio di insorgenza della MP. Gli Autori concludono affermando che sono necessari ulteriori studi per spiegare questo effetto protettivo, al fine di comprendere meglio i meccanismi stessi alla base della patologia
- Ferro: un recente studio del 2014 (40) mostra che l'elevazione dei livelli di Ferro (che ha

un'azione pro-ossidante) nel SNC è una caratteristica costante sia nelle forme sporadiche sia nelle forme familiari di malattia di Parkinson, e il Ferro entra in gioco nel meccanismo di insorgenza della malattia. Va anche sottolineato che non esiste un rapporto diretto tra i livelli di Ferro ematici e quelli a livello del SNC, fatto che suggerisce che fattori endogeni al SNC o una disregolazione metabolica siano alla base dell'accumulo del metallo nella MP.

- Acido urico. L'acido urico è un antiossidante endogeno estremamente potente. Negli ultimi anni, diversi gruppi hanno riportato la correlazione tra la diminuzione dei livelli plasmatici di acido urico e la degenerazione dei neuroni della sostanza nera e la progressione clinica della MP (40-42)
- Traumi cranici. In un articolo uscito nel 2013 sulla rivista Movement Disorders (48) gli Autori hanno eseguito una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura per trovare un eventuale rapporto tra pregressi traumi cranici e aumentata incidenza di MP. I risultati della meta-analisi indicano che una storia di trauma cranico che provoca commozione cerebrale è associata a un rischio più elevato di sviluppare MP. Secondo un altro studio (49) il rischio d'insorgenza di MP in soggetti che hanno subito traumi cranici è maggiore se gli stessi soggetti hanno alterazioni genetiche a livello del gene SNCA Rep1.

Bibliografia

1. Neurology. 1995 Dec;45(12):2143-6. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. de Rijk MC et al.
2. http://www.epicentro.iss.it/problemi/parkinson/aggiornamenti.asp
3. Brain 2010: 133; 172–188. Brain a-synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. Junchao Tong et al.
4. American Journal of Epidemiology. Vol. 157, No. 11. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. Stephen K. Van Den Eeden et al.
5. Toxicology. 2013 May 10;307:17-23. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. Dardiotis E.
6. Nature Reviews Neurology 9, 445-454 (August 2013). Advances in the genetics of Parkinson disease. Joanne Trinh & Matt Farrer
7. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Parkinson Disease Overview. Janice Farlow et al.
8. J Clin Epidemiol. 2002 Jan;55(1):25-31. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. Elbaz A et al.
9. PLoS Genet (2011) 7(8): e1002237. Genome-Wide Gene-Environment Study Identifies Glutamate Receptor Gene GRIN2A as a Parkinson's Disease Modifier Gene via Interaction with Coffee. Hamza TH et al.
10. Pharmacogenomics J. 2013 Dec;13(6):530-7. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease. Hill-Burns EM et al.
11. Human Genetics. April 2008, Volume 123, Issue 3, pp 257-265. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. Colin C. McCulloch et al.
12. Environ Health Perspect. 2009 Jun;117(6):964-9. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. Ritz BR et al.
13. Lancet. 2011 February 19; 377(9766): 641–649. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. International Parkinson Disease Genomics Consortium].
14. BMC Genomics 2014, 15:118. Identification of a novel Parkinson's disease locus via stratified genome-wide association study. Erin M Hill-Burns et al.
15. J Neural Transm. 2003 May;110(5):517-36. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen.

Braak H et al.
16. Nature publishing group. Mucosal Immunology (2010); volume 3; number 3. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. Menard S. et al.
17. J Neural Transm (2003); 110: 517–536.) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. Braak H. et al.
18. Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul;1170:615-22. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. Hawkes CH et al.
19. Mov Disord. 2009 February 15; 24(3): 371–376. Bowel Movement Frequency in Late-Life and Substantia Nigra Neuron Density at Death. Helen Petrovitch et al.
20. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Braak H et al.
21. Acta Neuropathologica Communications 2013, 1:2. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. Naomi P Visanji et al.
22. Neurology. 2005 Apr 26;64(8):1404-10. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Braak H et al.
23. The Open Pathology Journal, 2009, 3, 38-42. Oxidative Stress in Parkinson's Disease. Avi L. Friedlich et al.
24. Free RadicalBiologyandMedicine53(2012)1791–1806. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in thePathogenesis of Parkinson disease—resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. Rita Perfeito et al.
25. Neurobiology of Aging 34 (2013) 2231-2233. Lewy body pathology is associated with mitochondrial DNA damage in Parkinson's disease Sarina K. Müller et al.
26. J Neurochem. 2013 May;125(4):491-511. Oxidative and nitrative alpha-synuclein modifications and proteostatic stress: implications for disease mechanisms and interventions in synucleinopathies. Schildknecht S. et al.
27. Springer International Publishing Switzerland 2014. Inflammation and Oxidative Stress in Neurological Disorders. A. A. Farooqui
28. Current Pharmaceutical Design, 2007, 13, 1925-1928. Inflammation in Parkinson´s Diseases and Other Neurodegenerative Diseases: Cause and Therapeutic Implications. H. Wilms et al.
29. Journal of Neuroinflammation 2014, 11:52. LRRK2 and neuroinflammation: partners in crime in Parkinson's disease? Isabella Russo et al.
30. www.intechopen.com. Mechanisms in Parkinson's Disease 440 – Models and Treatments. Inflammation in Parkinson's Disease: Causes and Consequences. Louise M. Collins et al.
31. Kathmandu Univ Med J 2014;45(1):67-76. Immune Responses in Neurodegenerative Diseases. Shrestha R et al.

32. Toxicology. 2013 May 10;307:24-34. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease: epidemiological studies and experimental data. Moretto A., Colosio C.
33. Toxicology. 2013 May 10;307:17-23. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. Dardiotis E. et al.
34. Basal Ganglia. Volume 2, Issue 4, December 2012, Pages 167–170. Reconciling Braak's model of Parkinson's disease with a prion-like spread of alpha synuclein pathology. Patricia L. Brooks et al.
35. PLoS ONE 6(12): e28032. (2011) Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. Forsyth CB et al.
36. Mol Neurobiol (2013) 47:561–574. Inflammation and α-Synuclein's Prion-like Behavior in Parkinson's Disease—Is There a Link? Carla M. Lema Tomé et al.
37. Neurobiol Dis. 2012 Jun;46(3):559-64. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Cersosimo MG, Benarroch EE.
38. PLoS ONE 9(4): e95297. (2014) A Case-Control Study of the Protective Effect of Alcohol, Coffee, and Cigarette Consumption on Parkinson Disease Risk: Time-Since-Cessation Modifies the Effect of Tobacco Smoking. van der Mark M et al.
39. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Nov;111(9):724-8. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. Andreadou E. et al.
40. Biomark Med. 2010 October ; 4(5): 701–712. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. Sara Cipriani et al.
41. PLoS ONE 8(7).(2013) Identification of Key Uric Acid Synthesis Pathway in a Unique Mutant Silkworm Bombyx mori Model of Parkinson's Disease. Tabunoki H. et al.
42. PLoS ONE 8(9): e75743. (2013). Reduced Serum Levels of Triglyceride, Very Low Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Parkinson's Disease Patients. Wei Q. et al.
43. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1065-1075. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. Magdalinou N et al.
44. Mol Cell Proteomics. 2013 Dec;12(12):3543-58. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. Schmid AW et al.
45. Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1128-38. Are synucleinopathies prion-like disorders? Angot E et al.
46. Cold Spring Harb Perspect Med. Feb 2012; 2(2). α-Synuclein in Parkinson's Disease. Leonidas Stefanis
47. Mov Disord. 2013 Aug;28(9):1222-9. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic

review and meta-analysis. Jafari S et al.

48. Ann Neurol. 2012 January ; 71(1): 40–48. Head Injury, Alpha-Synuclein Rep1 and Parkinson's Disease. Samuel M Goldman et al.
49. J Alzheimers Dis Parkinsonism 3: 119. (2013) Environmental Factors in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. LÆ°Æ¡ng Kvq, Nguyen LTH
50. BioMed Research International Volume 2014, Article ID 581256, 9 pages. Review Article. Nigral Iron Elevation Is an Invariable Feature of Parkinson's Disease and Is a Sufficient Cause of Neurodegeneration. Scott Ayton and Peng Lei
51. PLoS One. 2014 Jul 1;9(7):e100503. Aerobic Exercise for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Shu H-F. et al
52. PLoS ONE 9(7): e102942. (2014) Tai Chi for Improvement of Motor Function, Balance and Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yang Y. et al.
53. PLoS ONE 9(6): e99377. (2014) Efficacy and Safety of Tai Chi for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ni X. et al.
54. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536769
55. Am J Clin Nutr 2007;86:1486 –94. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. Xiang Gao et al
56. PLoS ONE 9(3): e91153. (2014) Motor, Psychiatric and Fatigue Features Associated with Nutritional Status and Its Effects on Quality of Life in Parkinson's Disease Patients. Fereshtehnejad S-M. et al.
57. Mol Neurobiol. 2011 October ; 44(2): 142–159. Neuroprotection by Spice-Derived Nutraceuticals: You Are What You Eat! Ramaswamy Kannappan et al.