



MedyBOX

2020

Iniziano i Nuovi incentivi!
Approfittane subito!



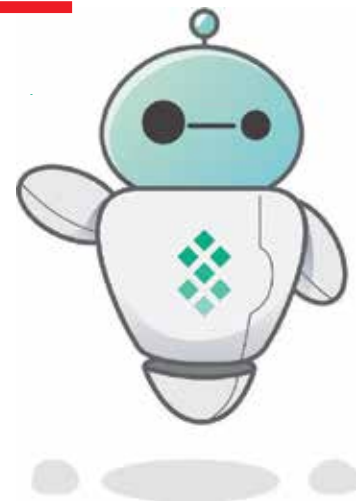
**E PER IL MEZZOGIORNO
ULTERIORE**



MADE IN ITALY

LA VENDING MACHINE PER LA TUA FARMACIA

Competenza e innovazione per guidare il cambiamento



PERCHÉ MEDYBOX?

- GARANZIA 5 ANNI
- SERVIZIO TUTTO COMPRESO:
 - SOFTWARE GESTIONALE REMOTO
 - ASSISTENZA TELEFONICA
 - SUPPORTO SCELTA DEI PRODOTTI
 - ASSISTENZA PRATICHE BUROCRATICHE
- OLTRE 100 REFERENZE, LA MACCHINA PIÙ CAPIENTE DEL MERCATO
- CANALI RISERVATI PER CONSEGNA PRIVATA FUORI ORARIO
- DISPONIBILE IN VARIE MISURE E MODELLI
- ANCHE CON ALTEZZA RIDOTTA 169 CM



L'UNICA AZIENDA
DEL SETTORE

DISPONIBILE ANCHE CON

PROFONDITÀ SPECIALE 48 CM



CONTATTACI SUBITO

Tel. 02 66800554
direzione@asgbox.com



SOLO FINO
AL 31 MARZO
SE CI CHIAMI
CITANDO:
**"MEDYBOX
NUOVO COLLEGAMENTO"**
AVRAI UN VANTAGGIO
IRRIPETIBILE!!

ANALISI GENOMICA IN PSICHIATRIA



di **Vincenzo Sorrenti**,
Neurofarmacologo, PhD

Professore a contratto di Farmacologia, Università degli Studi di Padova
Specialista in Discipline -Omiche e Medicina Personalizzata
Consulente Nutrizionale e Nutraceutico, Solgar Scientific Board

Nel precedente numero abbiamo visto come le informazioni ricavabili dall'analisi del genoma ci permettano di avere un primo quadro generale della nostra predisposizione (circa il 20-25%) a sviluppare potenzialmente patologie, al metabolismo di farmaci, nutraceutici e nutrienti. È importante avere consapevolezza che i risultati di un'analisi genomica debbano essere interpretati in modo cauto ed accurato non focalizzandosi esclusivamente su singole mutazioni ma piuttosto sul peso specifico che queste mutazioni possono avere nella fisiologia

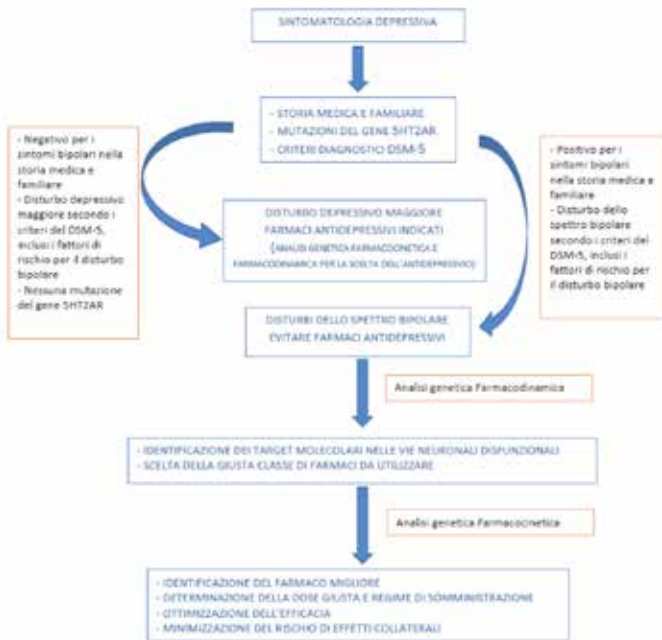
del soggetto e soprattutto sull'insieme delle mutazioni che ogni individuo ha nel proprio patrimonio genetico secondo una visione olistica. Nell'ambito delle patologie psichiatriche come nei disturbi dello spettro bipolare, l'analisi genomica risulta di cruciale importanza per la scelta terapeutica più adeguata perché ci permette sia di comprendere la predisposizione genetica di ciascun individuo a poter potenzialmente sviluppare patologie psichiatriche che a scegliere la terapia personalizzata evitando al minimo errori diagnostici e terapeutici.

Esistono delle mutazioni a carico di geni che alterano la funzionalità di proteine implicate nella farmacocinetica e farmacodinamica di molteplici molecole che possono essere tenute maggiormente in considerazione quando viene prescritta una terapia farmacologica. Questo tipo di informazioni sono riassunte ed aggiornate continuamente nella piattaforma web <https://www.pharmgkb.org/>. PharmGKB® è un marchio registrato del Department of Health & Human Services americano supportato finanziariamente dall' National Institutes of Health (NIH/ NIGMS) e gestito dalla Stanford University (R24 GM61374). Sulla piattaforma PharmGKB è possibile controllare per ogni farmaco quali mutazioni abbiano un livello di significatività tale da poter influire sull'attività del farmaco. Vengono suddivisi diversi livelli (1A, 2A, 2B, 3 e 4) di predittività della risposta del farmaco: il livello 1A indica che quel determinato polimorfismo è in grado di modificare la risposta del farmaco per cui sono necessarie maggiori accortezze in termini di dosaggio e cosomministrazione con altri farmaci e/o nutrienti/nutraceutici fino al cambio di farmaco prescritto. Ad esempio la carbamazepina, farmaco usato principalmente nelle patologie convulsive, presenta una nota clinica rilevante nella mutazione HLA-B*15:02:01. I soggetti portatori di questa mutazione hanno un rischio elevato di sviluppare una reazione avversa al farmaco nota come necrolisi epidermica o Sindrome di Stevens-Johnson per cui si richiede monitoraggio durante l'utilizzo o, di sovente, modifica del trattamento anticonvulsivo con un altro farmaco che non presenta tale ADR. Nell'ambito delle patologie psichiatriche come nei disturbi dello spettro bipolare, l'analisi genomica risulta di cruciale importanza per la scelta terapeutica più adeguata perché ci permette sia di comprendere la predisposizione genetica di ciascun individuo a poter poten-

zialmente sviluppare patologie psichiatriche che a scegliere la terapia personalizzata evitando al minimo errori diagnostici e terapeutici. Uno sviluppo importante e recente nell'area dei disturbi dell'umore è il riconoscimento che molti pazienti inizialmente sospettati di soffrire di un disturbo depressivo maggiore, soffrano invece di una forma di disturbo bipolare. I pazienti con disturbo bipolare sintomatico si trovano frequentemente in una condizione depressiva piuttosto che in uno stato di ipomania/ mania. Di conseguenza, a questi pazienti può essere erroneamente diagnosticata una depressione maggiore alla quale segue la prescrizione di farmaci antidepressivi piuttosto che stabilizzanti dell'umore come litio, o antipsicotici atipici. Fino al 50% dei pazienti con prima diagnosi di depressione unipolare, sono invece affetti da un disturbo dello spettro bipolare. Il trattamento antidepressivo in pazienti bipolari non riconosciuti, non solo non è efficace, ma può aumentare la natura ciclica del disturbo dell'umore, aumentando gli stati misti e la conversione rapida da ipomania a mania e può anche contribuire ad aumentare il rischio di suicidio nei pazienti più giovani (<25 anni). La maggior parte delle persone sono infatti adolescenti o ventenni che iniziano a presentare sintomi del disturbo bipolare. La diagnosi di uno dei vari disturbi dello spettro bipolare è molto complessa, specialmente durante le prime fasi della malattia. Si stima che solo il 20% dei pazienti con uno dei disturbi dello spettro bipolare associati ad episodi depressivi, venga diagnosticato e trattato correttamente entro un anno, con un ritardo di 5-10 anni tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi di BPD. Il problema principale nel formulare una diagnosi è di distinguere tra i disturbi bipolari I e II dalla depressione unipolare, soprattutto quando i pazienti non hanno una storia chiara di episodi di ipomania o mania.

NUOVE ANALISI DIAGNOSTICHE IN FARMACIA

ALGORITMO PROPOSTO PER L'ORIENTAMENTO ALL'USO CORRETTO DEI FARMACI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI DELLO SPETTRO BIPOLARE



Di recente, insieme con il mio gruppo di ricerca, abbiamo pubblicato un algoritmo diagnostico che attraverso l'uso mirato del genoma, insieme con l'anamnesi medica, permette di evitare gli errori diagnostici e terapeutici molto frequenti nell'ambito delle patologie psichiatriche. In particolare, il gene HTR2A per i recettori della serotonina 5HT-2A è stato associato all'effetto antidepressivo o agli eventi disforici. È stato scoperto che i pazienti con alcuni polimorfismi di questo gene (rs6313 e rs7997012) rispondono meglio agli antidepressivi. Le stesse mutazioni sono state anche associate ad una maggiore sensibilità del recettore 5HT2AR alla serotonina. Tuttavia, l'ipersensibilità dei recettori 5HT2ARs trovata nelle mutazioni genetiche rs6313 e rs7997012 è invece associata al verificarsi di condizioni disforiche farmacologicamente indotte in disturbi dello spettro bipolare non diagnosticati correttamente. Lo stesso percorso diagnostico e terapeutico si può applicare alle altre problematiche di natura psichiatrica ed ancora una volta è fondamentale il ruolo integrato di medico e farmacista per un percorso diagnostico e terapeutico personalizzato ed efficace. In particolare, il farmacista attraverso l'analisi genomica può non solo accompagnare il

medico nella scelta terapeutica ma soprattutto può verificare le caratteristiche genetiche dell'individuo e valutare il consiglio nutrizionale e nutraceutico che nell'ambito dei disturbi psichiatrici ha una grande rilevanza.

LE VITAMINE DEL GRUPPO B E LA RISPOSTA AI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

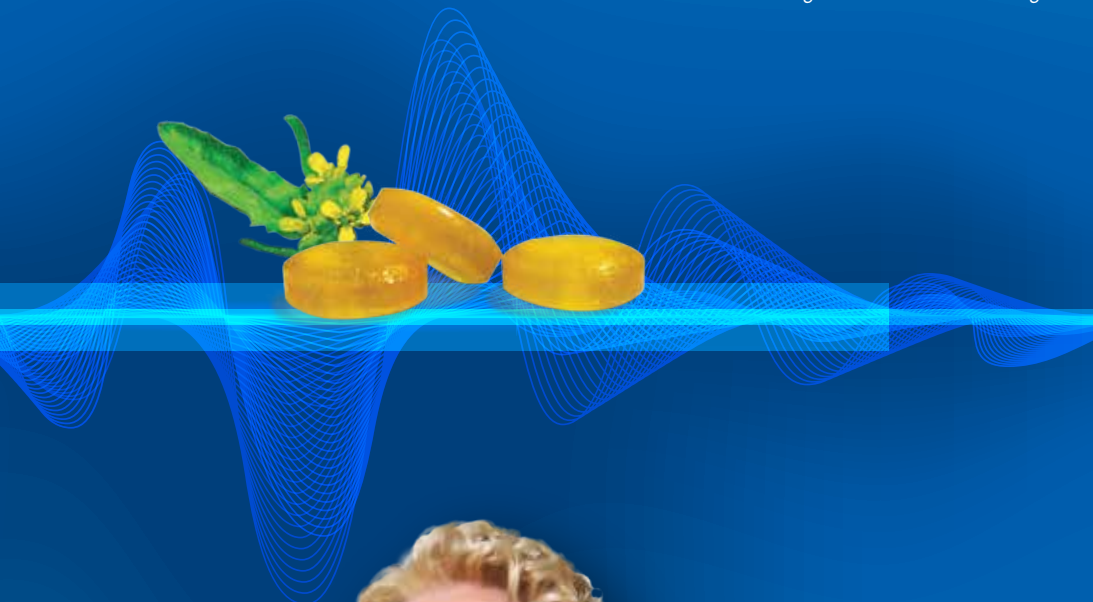
L'analisi genomica in ambito psichiatrico ci può essere d'aiuto anche per comprendere la predisposizione di ogni individuo a sintesi/trasporto/metabolismo di vitamine chiave a livello cerebrale per la produzione di neurotrasmettitori quali la serotonina, la dopamina, l'acetilcolina, il GABA etc.. La presenza di polimorfismi genetici che alterano la corretta funzionalità di questi cofattori nutrizionali essenziali per il funzionamento del sistema nervoso può da un lato favorire l'insorgenza di patologie psichiatriche, dall'altro ridurre l'efficacia del trattamento antidepressivo. Fisiologicamente le vitamine del gruppo B, in particolare le vitamine B6, B12 e l'acido folico sono necessarie per la corretta sintesi di serotonina. La vitamina B12, ad esempio, è una vitamina del gruppo B che segue una via di assorbimento specifica attraverso molteplici trasportatori potenzialmente polimorfici (Fattore intrinseco di Castle, Aptocorrina, Cubilina, Megalina, Transcobalamina) ed è facilmente carente nella popolazione per molteplici cause riassunte nel grafico 1.

RIDOTTO APPORTO CON LA DIETA	Regimi alimentari scorretti, alcolisti cronici e persone anziane
AUTOIMMUNITÀ	Persone con anemia perniciosa o morbo di Sjögren
MALASSORBIMENTO GASTRICO	Persone soggette ad atrofia gastrica, gastrite cronica, gastrite da H.Pylori, acloridia
MALASSORBIMENTO INTESTINALE	Persone con disbiosi intestinale, insufficienza pancreatica esocrina, morbo di Crohn, celiachia
PROBLEMI GINECOLOGICI	Facenti uso di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, gravidanza
MUTAZIONI GENICHE	Persone con SNPs di cubilina, transcobalamina 1 e 2, fucosil transferasi 2 e 6, cobalamina
USO DI FARMACI	Inibitori di pompa protonica, Metformina, Antagonisti istaminergici H2, Colestiramina, Colchicina, Ossido nitrico (ossida la Ciancobalamina)

SANAGOL[®]

MUSICA per la tua GOLA

Integratore alimentare 24 Pastiglie



con Erisimo / l'Erba dei Cantori

Kattia Ricciarelli



HERPE

CON
PERILLA PER LE
NATURALI DIFESE
DELL'ORGANISMO



Integratore alimentare
Senza glutine, Senza lattosio

Scopri

NETWORK
FarmAmore[®]
La tua salute, la nostra passione.
per informazioni
chiedi al tuo agente di zona

Informazione per medici e farmacisti:

tutti i prodotti Phyto Garda sono disponibili anche presso i **grossisti** di zona. Per eventuali prodotti mancanti o per conoscere il tuo **responsabile** di zona, contatta il nostro front office al numero **0456770222** oppure tramite e-mail: **info@phytogarda.it**.

Informazione per i consumatori:

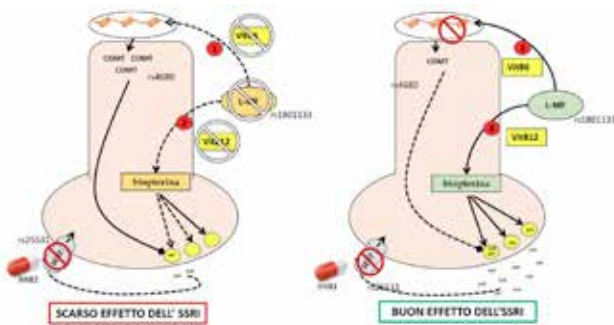
i prodotti Phyto Garda sono disponibili in tutte le farmacie e parafarmacie.

PHYTO
GARDA
Medical Line



È NECESSARIO, PER IL BENESSERE CEREBRALE, INTEGRARE TRAMITE UN'ALIMENTAZIONE ADEGUATA O ATTRAVERSO NUTRACEUTICI A BASE DI VITAMINE B AD ALTO DOSAGGIO E AD ALTO VALORE BIOLOGICO IN MODO DA PERMETTERE UNA CORRETTA FUNZIONE CEREBRALE

Nella figura 1 è invece rappresentato uno schema di sinapsi serotoninergica.

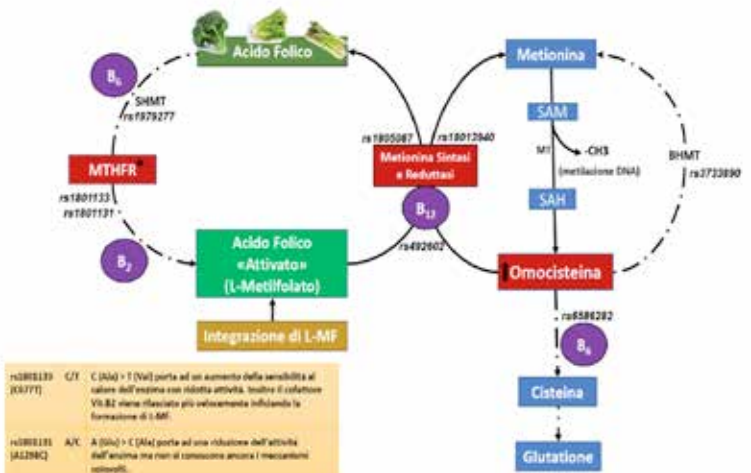


I neuroni serotoninergici hanno bisogno di cofattori quali la vitamina B6, la vitamina B12 e l'acido folico attivo (L-metilfolato) per 1) ridurre la trascrizione genica di COMT, enzima che degrada la serotonina, in modo da avere maggiore serotonina disponibile e 2) favorire la sintesi di serotonina poiché la biopterina è un derivato dell'acido folico necessario per la corretta funzionalità dell'enzima Triptofano Idrossilasi 1 e 2 (TPH1/2) che produce serotonina. In questo modo il neurone serotoninergico può liberare serotonina in concentrazioni adeguate e la copresenza di un farmaco SSRI, che blocca la ricaptazione di serotonina (SERT), permette di avere un buon effetto antidepressivo. Qualora questi cofattori vitaminici fossero carenti con la dieta o a causa di mutazioni geniche il neurone serotoninergico non avrebbe sufficiente serotonina e l'effetto del farmaco antidepressivo sarebbe scarso o nullo. È quindi necessario, per il benessere cerebrale, integrare tramite un'alimentazione adeguata o attraverso nutraceutici a base di vitamine B ad alto dosaggio e ad alto valore biologico (meglio se ottenute da fermentazione batterica) in modo da permettere una corretta funzione cerebrale.

Nell'ambito di una terapia antidepressiva risulta sempre consigliata l'integrazione con tali vitamine per migliorare l'effetto del farmaco. Infine da un punto di vista genetico è opportuno verificare la presenza di polimorfismi che possano inficiare sia l'azione di questi cofattori vitaminici (nella figura 1 sono riportate le mutazioni più significative) che l'azione dell'enzima TPH1/2 fondamentale nella sintesi della serotonina e spesso ipofunzionante in soggetti che presentano alcune mutazioni (rs1799913, rs1487278, rs2171363, rs17110747).

FOCUS: MUTAZIONI NEL METABOLISMO DELL'ACIDO FOLICO: IL GENE MTHFR

L'acido folico che introduciamo con la dieta o tramite integratori, una volta assorbito deve essere trasformato nella sua forma attiva L-metilfolato attraverso alcuni passaggi enzimatici che necessitano di cofattori quali le vitamine B2, B6 e B12. Un enzima chiave nel metabolismo dell'acido folico è la metilene-tetraidrofolicoreduttasi o MTHFR, un enzima che nella popolazione italiana presenta molte varianti geniche.



NUOVE ANALISI DIAGNOSTICHE IN FARMACIA

UN RUOLO CHIAVE NEL METABOLISMO DELL'ACIDO FOLICO È SVOLTO DALLA METILENTETRAIDROFOLICOREDUTTASI O MTHFR, UN ENZIMA CHE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA PRESENTA MOLTE VARIANTI GENICHE

Le mutazioni sul gene MTHFR sono oggi ben note e portano ad una riduzione della conversione dell'omocisteina in metionina, determinando un aumento di omocisteinemia, soprattutto se l'apporto dietetico di acido folico non è ottimale.

Queste mutazioni determinano, inoltre, una riduzione dei livelli circolanti di folati attivi con carenza di folati, ad esempio, per il sistema nervoso centrale.

Il polimorfismo genetico più noto è rappresentato dalla sostituzione di una citosina (C) in timina (T) al nucleotide in posizione 677 del gene della MTHFR (mutazione MTHFR C677T o 677C>T). Nei soggetti omozigoti per tale mutazione MTHFR C677T, l'attività dell'enzima viene ridotta del 50% ed è associata a problemi neuronale e cardiovascolari, importanti soprattutto per le donne in gravidanza per lo sviluppo del feto.

Anche una seconda alterazione nel gene della MTHFR, la sostituzione di una adenina con una citosina in posizione 1298 (A1298C), è stata associata ad una riduzione dei livelli di MTHFR che nei soggetti portatori in omozigosi mantiene un'attività enzimatica pari al 60%. I portatori di entrambe le mutazioni (C677T e A1298C) conservano un'attività enzimatica pari al 50-60%.

I soggetti affetti da tali mutazioni dovrebbero integrare con nutraceutici a base di acido folico giornalmente e fare dei periodi di 3 mesi da ripetere più volte l'anno con la forma attiva di acido folico (L-metilfolato).

Nel prossimo numero analizzeremo due nuove discipline legate alla genomica: la nutrigenetica e la nutrigenomica che si focalizzano sulle complesse relazioni tra nutrienti, geni, e sistemi biologici.

La nutrigenetica mira ad analizzare e comprendere come il nostro background genetico

possa modulare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione (ADME) dei nutrienti, influenzando così la risposta alla dieta.

La nutrigenomica invece si concentra sulla sensibilità individuale ai nutrienti in termini di influenza sull'espressione genica e proteica e, successivamente, sulla produzione di metaboliti, fornendo così informazioni fruibili sugli effetti della dieta e consentendo un efficace intervento dietetico e nutraceutico personalizzato.

Bibliografia:

1. Stahl, S. M., & Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press.
2. Fortinguerra, S., Sorrenti, V., Giusti, P., Zusso, M., & Buriani, A. (2020). *Pharmacogenomic Characterization in Bipolar Spectrum Disorders*. *Pharmaceutics*, 12(1), 13.
3. Fenech, M., El-Sohehy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T. A. C., Tai, E. S., ... & Buckley, M. (2011). *Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice*. *Lifestyle Genomics*, 4(2), 69-89.
4. Moll, S., & Varga, E. A. (2015). *Homocysteine and MTHFR mutations*. *Circulation*, 132(1), e6-e9.
5. Stabler, S. P. (2013). *Vitamin B12 deficiency*. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149-160.
6. Weir, D. G., & Scott, J. M. (1999). *Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate*. *British medical bulletin*, 55(3), 669-682.
7. Duthie, S. J., Whalley, L. J., Collins, A. R., Leaper, S., Berger, K., & Deary, I. J. (2002). *Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly*. *The American journal of clinical nutrition*, 75(5), 908-913.