



Dr. Amy Yasko

- ▶ Analisi nutrogeomiche biomolecolari del ciclo della metilazione
- ▶ Comprehensive Methylation Panel



Amy Yasko, PhD

*ha conseguito un dottorato in microbiologia, immunologia e malattie infettive con borsa di studio per gli eccezionali risultati accademici. Ha completato due progetti di ricerca presso lo Strong Memorial Hospital di Rochester NY, uno come membro del Dipartimento di Pediatria e Malattie Infettive, e l'altro come membro del Dipartimento del Wilmont Cancer Center. La Dr. Yasko è stata anche membro del Dipartimento di Ematologia allo Yale Medical Center prima di entrare a far parte di una azienda per la biotecnologia nel Connecticut.*

*Successivamente è stata cofondatrice di una azienda per la biotecnologia, in cui si è distinta come esperta nel campo delle diagnosi e terapie fondate sul DNA e sull'RNA. Prima di interessarsi di medicina integrativa è stata consulente per la comunità medica, farmaceutica e della ricerca per quasi venti anni con esperienza in biochimica, biologia molecolare e biotecnologie. La Dr. Yasko ha continuato la sua formazione nell'area della medicina alternativa laureandosi a pieni voti al Clayton College in Natural Health, ricevendo due titoli aggiuntivi, Dottore in Naturopatia e Dottore di Natural.Health.*

# Analisi nutrogeomiche biomolecolari del ciclo della metilazione

Il campo della nutrigenomica è lo studio di come i differenti cibi possono interagire con particolari geni per diminuire il rischio di malattia. La nutrigenomica biomolecolare amplia questo concetto, e analizza i canali dei segnali molecolari che sono colpiti da singole mutazioni, dopodichè utilizza una combinazione di nutrienti, cibi e acidi ribonucleici naturali per bypassare la mutazione e ristabilire le funzioni corrette.

Una via metabolica fondamentale nell'organismo particolarmente sensibile allo screening nutrigenomico biomolecolare per le malattie genetiche è la via metabolica della metionina e dei folati (il ciclo della metilazione). A causa di questa ridotta attività del ciclo della metilazione, c'è una scarsità di gruppi metilici nell'organismo che invece dovrebbero servire una varietà di funzioni importanti.

I gruppi metilici sono gruppi "CH<sub>3</sub>" (1 molecola di carbonio e 3 di idrogeno) che si muovono in tutto il corpo per attivare o disattivare i geni. Ci sono diversi punti in questo ciclo della metilazione in cui si può verificare un blocco come conseguenza di una malattia genetica. La supplementazione con cibi e nutrienti appropriati può bypassare queste mutazioni e permettere il ristabilimento delle funzioni del ciclo.

Il ciclo della metilazione è un percorso metabolico ideale sul quale le nostre analisi nutrigenomiche e la supplementazione si possono concentrare. La funzione di questo ciclo è essenziale per una gran numero di reazioni fondamentali nell'organismo. Le conseguenze di queste mutazioni genetiche sul ciclo determinano un aumento dei fattori di rischio che possono favorire l'instaurarsi di una serie di condizioni gravi per la salute. Difetti nel ciclo della metilazione determinano un terreno di coltura ideale per gli assalti provenienti dall'ambiente, dagli agenti infettivi, che danno luogo all'instaurarsi di una serie di condizioni patologiche quali il diabete, le malattie cardiovascolari, le malattie della tiroide, le infiammazioni neurologiche, le infezioni virali croniche, gli sbilanciamenti dei neurotrasmettitori, l'arteriosclerosi, il cancro, l'invecchiamento, la schizofrenia, la diminuzione della capacità di riparazione dei tessuti, l'instaurarsi di funzioni immunitarie scorrette, i difetti del tubo neurale, la sindrome di Down, la sclerosi multipla, la malattia di Huntington, il Parkinson, l'Alzheimer, e naturalmente l'AUTISMO.

In generale, singoli biomarkers vengono identificati come indicatori per specifici condizioni di malattia. Tuttavia è possibile che in particolari condizioni, come nell'autismo, sia necessario guardare all'intero ciclo di metilazione come biomarker esso stesso, come substrato di suscettibilità genetica che favorisce la malattia. Questo necessita di espandere la visione del biomarker aldilà della mutazione di un singolo gene, ma come una sorta di mutazione di un intero ciclo di funzioni interconnesse.

Questo non significa che ogni individuo che presenta mutazioni nel ciclo della metilazione sarà autistico o svilupperà una delle malattie o condizioni descritte sopra. Le mutazioni sono una condizione necessaria ma non sufficiente. Molte delle malattie della società odierna sono infatti multifattoriali. C'è una componente genetica, + fattori infettivi e ambientali. Essere in una condizione limite, per quanto riguarda il carico dell'organismo, deve associarsi, deve sommarsi ad altri fattori per determinare una malattia di tipo multifattoriale.

Tuttavia, ciò che fa del ciclo della metilazione una componente così importante della nostra salute, è che le mutazioni in questo ciclo sono in grado di danneggiare l'interazione di tutti e tre i fattori: genetico, infettivo, ambientale. Questo ci dice che se un individuo presenta sufficienti mutazioni in questo ciclo, ha le condizioni necessarie per sviluppare malattie multifattoriali, dato che le mutazioni del ciclo della metilazione favoriscono le malattie infettive croniche, aumentano il carico tossico ambientale e infine HANNO UN EFFETTO SECONDARIO SULL'ESPRESIONE GENETICA.

Guardando alle rappresentazioni del ciclo della metilazione nei diagrammi e mettendo in relazione gli effetti dei polimorfismi genetici con i cicli biochimici è possibile disegnare una mappa personalizzata degli sbilanciamenti individuali che hanno un impatto sulla salute. Identificando le aree genetiche di

fragilità è possibile orientare una supplementazione nutrizionale appropriata per ottimizzare il funzionamento di questo ciclo biochimico così importante. Si individuano cibi e nutrienti chiave che possono aiutare a bypassare le mutazioni riscontrate nel ciclo della metilazione: in particolare si utilizzano acidi ribonucleici (RNA).

## RIASSUNTO DA “BYPASS GENETICO” DI AMY YASKO

### L'importanza del ciclo della metilazione

#### 1) Metilazione e sintesi degli acidi nucleici nuova sintesi e riparazione cellulare

Le mutazioni nel ciclo della metilazione possono danneggiare la capacità del corpo di costruire purine e pirimidine necessarie alla sintesi di nuovo DNA e RNA. La ridotta capacità di formare nuovo DNA e RNA significa che la sintesi cellulare è danneggiata. Per un organismo vivente è vitale costruire nuove cellule man mano che le cellule muoiono. Questo significa che l'organismo forma milioni di nuove cellule ogni minuto, grazie alla sintesi di DNA e RNA.

Una ridotta capacità di sintesi cellulare a causa delle mutazioni nel ciclo della metilazione è un problema grave per le cellule che per la sintesi del DNA e RNA hanno bisogno di operare in condizioni normali. Ad esempio, le cellule del midollo osseo, i linfociti, gli eritrociti e le cellule cerebrali si trovano prive delle basi necessarie alla sintesi di RNA e DNA. Le cellule intestinali non producono sufficienti purine per coprire il fabbisogno dell'organismo. Aumenta lo stress per i nucleotidi e questo determina effetti negativi quali il rilascio di ormoni durante situazioni particolarmente stressanti. Dopo una ferita aumenta il fabbisogno di nucleotidi. Il cervello ha la più alta concentrazione di RNA di tutto il corpo e quindi la maggiore richiesta di nuovo RNA.

Se ci sono problemi nel ciclo della metilazione ecco che sorgono problemi per il cervello e altri organi che necessitano di mantenimento, riparazione, crescita.

### Regolazione basata sul RNA

Una carenza di metilazione generalizzata e l'incapacità di produrre sufficienti acidi nucleici per la sintesi del RNA determina una situazione in cui l'organismo è carente degli elementi regolatori necessari al “silenziamento” genetico basato sul RNA :

[silenziamento: da silentium:silenzio= la repressione geneticamente programmata della trascrizione di un gene, dovuta ad una proteina legante il DNA che interagisce con un elemento regolatore che controlla il gene inattivato.

Silenziamento della trascrizione= effetto del controllo genetico per impedire l'espressione di un gene strutturale]

il silenziamento è un processo a stadi che coinvolge l'RNA così come la metilazione e la deacitilazione degli istoni. Inoltre c'è un legame diretto tra RNA (interferenza del RNA) e la metilazione del DNA: RNA doppiamente intrecciato può causare metilazione del DNA.

#### 2) Metilazione del DNA metilazione CpG

Modificazioni epigenetiche del DNA si verificano principalmente sui nucleotidi della citosina: la CITOSINA è una delle 4 basi del DNA [ citosina, guanina, adenina, timina] degli organismi, incluso l'uomo. La metilazione della citosina è di solito correlata al silenziamento dei geni. Nell'uomo, questo gruppo metilico si trova nella 5° posizione con la citosina che precede la guanina nei dinucleotidi CpG. Una delle differenze tra genoma dell'uomo e genoma dei batteri è che i geni dei batteri NON sono metilati in queste aree CpG. La ricerca ha dimostrato che QUANDO I GENI DEI MAMMIFERI NON SONO METILATI IN QUESTE REGIONI CpG>>> QUESTO È SUFFICIENTE PER ATTIVARE IL SISTEMA IMMUNITARIO A REAGIRE CONTRO SE STESSO E QUINDI CAUSANDO AUTOIMMUNITA'.

È stato stimato che il 70-80% delle aree CpG nell'uomo sono metilate. Il 20% rimanente di aree non-metilate sono state individuate in gruppi chiamati "isole". Queste isole CpG non-metilate sono state riscontrate con maggior frequenza nelle zone del gene chiamate "promotori". Ci sono quindi aree CpG non-metilate e aree CpG metilate distribuite in tutto il genoma. Queste regioni non-metilate CpG tendono ad essere localizzate in zone altamente soggette a mutazioni: un terzo di queste zone sono ad esempio associate al cancro.

Una volta che i nucleotidi di citosina sono metilati, sono in grado di attivare una reazione che da origine alla timidina (ribonucleoside della timina) che crea la singola base della sequenza di DNA. Non si sa ancora se mutazioni in tutto il ciclo della metilazione che determinano una diminuzione della formazione di timidina hanno una influenza diretta sulla frequenza con cui questo tipo di reazione avviene.

La metilazione della citosina inoltre permette di mantenere una gran quantità di DNA non-codificante in stato inerte così come riduce la produzione di DNA pericoloso. Se si formano quindi insufficienti gruppi metilici a causa della mutazione del ciclo della metilazione ci saranno quindi insufficienti gruppi metilici per prevenire AUTOIMMUNITA' e silenziamento genomico. Questo vale sia per il silenziamento genomico virale così come per la generale regolazione del DNA.

### **Metilazione del DNA virale**

La metilazione del DNA aiuta a mantenere una gran quantità di DNA non-codificante in stato inerte. Questo è applicabile al DNA o genoma dell'organismo così come ai geni virali presenti nelle cellule. Il processo di metilazione PREVIENE la trascrizione delle sequenze di DNA virale. Una delle conseguenze di funzioni di metilazione ridotte è la potenziale espressione pericolosa di questi geni virali. La sottometilazione in aree silenziose del DNA può causare l'espressione di geni virali pericolosi.

### **Metilazione del DNA degli organismi ospite**

La metilazione è importante per attivare o inattivare il DNA dei mammiferi. Questo vale per il DNA cellulare come per il DNA virale. Ci sono porzioni del DNA prima di essere codificato che contengono sezioni o sequenze regolatrici. Quando queste sequenze vengono metilate in maniera corretta sono in grado di attivare o disattivare porzioni di informazioni. Durante lo sviluppo, la crescita dell'organismo, gli schemi di metilazione del DNA sono stabiliti e sono essenziali per lo sviluppo normale dell'organismo. Durante la sintesi delle nuove cellule questi schemi quindi vengono correttamente replicati. Quando queste aree non hanno un numero sufficiente di gruppi metilici che ad esse si legano il meccanismo di attivazione e inattivazione è danneggiato e la conseguenza è : AUTOIMMUNITA', INVECCHIAMENTO, CANCRO.

### **Metilazione e disordini ripetuti dei trinucleotidi**

Alcune malattie si sviluppano come risultato dell'aumento della lunghezza di specifiche sezioni nel genoma. Queste aree di sequenze ripetute sono ad esempio coinvolte nell'ataxia di Friedrich, nella sindrome dell'X fragile e nella malattia di Huntington. Troviamo aree di trinucleotidi ripetuti anche in particolari aree del gene che hanno funzione regolatoria, come ad esempio nella mielinizzazione.

Quando c'è una ridotta capacità di metilazione (a causa di mutazioni) queste aree di sequenze ripetute si moltiplicano e questo determina delle sequenze più lunghe di quanto dovrebbero essere. Studi hanno dimostrato che l'inibizione della metilazione del DNA determina un aumento di queste aree di trinucleotidi ripetuti, aumentando il rischio di sviluppare queste malattie. Queste aree quindi attraggono i limitati gruppi metilici disponibili e la conseguente sovrametilazione di queste aree determina una replicazione dei geni inappropriata.

### **La metilazione e il cromosoma X**

Le femmine come sappiamo hanno due cromosomi X. Il silenziamento di una delle due X è necessario per uno sviluppo normale. La metilazione permette il silenziamento di uno dei due cromosomi X. Le isole non-metilate CpG vengono metilate come parte di questo processo di silenziamento.

Lo stesso avviene per il silenziamento di uno dei due geni presenti nei cromosomi X, in questo caso il gene inattivato grazie alla metilazione può essere quello paterno o quello materno. La ridotta metilazione in queste fasi contribuisce all'espressione di tali patologie oltre alla sindrome di Beckwith Wiedemann, la sindrome di Prader –Willi, quella di Angelman, e altre.

## La metilazione dell'istone DNA

L'espressione di molti geni è modulata dall'acetilazione degli istoni oltre che dalla metilazione. La metilazione ha però un ruolo nell'acetilazione degli istoni.

### 3) Metilazione, gravidanza e difetti del tubo neurale

La supplementazione prima del concepimento per supportare la metilazione aiuta a prevenire errori. Le mutazioni nei geni MTHFR così come le mutazioni che determinano una carenza di B12 sono ambedue fattori di rischio per i difetti del tubo neurale. Le mutazioni nel ciclo della metilazione, in particolare la sintesi della metionina, la sintesi-reduzione della metionina, così come l'omocisteina elevata sono tutti **FATTORI DI RISCHIO PER QUANTO RIGUARDA LA SINDROME DI DOWN**.

È importante considerare le mutazioni nel ciclo della metilazione quando si supplementano folati durante la gravidanza. Per capirlo è utile considerare gli studi condotti su folati e difetti del tubo neurale. Assumere folati durante la gravidanza aumenta LA CAPACITÀ DI ridurre tali rischi.

Questo non significa "modificare il DNA" ma supportare l'effetto regolatorio della capacità del DNA ad esprimersi: è questa l'epigenetica.

Se quindi i folati hanno la capacità di influenzare l'espressione del DNA, ma voi avete una mutazione per cui non siete in grado di utilizzare i folati, allora assumerli in gravidanza non servirà a nulla: è come se non li assumeste. Fare un test nutrigenomico per determinare quale forma di folati sia in grado di bypassare le mutazioni presenti vi permette di supplementare la forma appropriata di folati e aiuta a ridurre i rischi dei difetti del tubo neurale allo stesso modo in cui i rischi sarebbero ridotti se foste in grado di assumere i folati in assenza di mutazioni.

**LA GENETICA DEI GENITORI SI TRASMETTE AI FIGLI.** Se una mamma in gravidanza ha una mutazione che le impedisce di utilizzare i folati, è consigliabile testare anche il figlio per valutare la presenza o meno di questa incapacità. Prima testate il neonato prima potrete supplementare i nutrienti necessari per bypassare le mutazioni.

Se questo viene fatto in tempo ci sarà la possibilità di inattivare la replicazione dei virus.

Inoltre, alcune mutazioni nel ciclo della metilazione rendono difficile la produzione di cellule T che sono parte fondamentale del sistema immunitario. Se si impedisce la proliferazione di virus si impedisce **ANCHE L'ACCUMULO DI METALLI PESANTI**: questo previene l'accumulo di virus e metalli pesanti a livello sistemico. Virus e metalli pesanti inoculati coi vaccini sono correlati **ALL'EPIDEMIA DI AUTISMO** e se un neonato ha geneticamente un ciclo della metilazione alterato, testandolo, potrete supplementare in maniera appropriata i nutrienti necessari **PRIMA DELLE VACCINAZIONI**. Questo renderà più facile al sistema immunitario **REAGIRE AI VACCINI IN MANIERA CORRETTA**.

Se il ciclo della metilazione funziona correttamente, mielinizzazione, regolazione immunitaria e abilità di produrre nuovo RNA e DNA per le cellule nuove saranno processi che si svolgeranno correttamente.

## Metilazione e infarto

Livelli adeguati di CoQ10 sono stati identificati essere necessari per prevenire i disturbi cardiaci. Clinicamente il CoQ10 è utilizzato per il trattamento dell'angina, per la prevenzione dell'infarto, per le cardiomiopatie. La sintesi del CoQ10 nell'organismo richiede componenti sufficienti presenti nel ciclo della metilazione: in particolare il SAME che è generato da un ciclo della metilazione che funziona correttamente. I farmaci che abbassano il colesterolo, ad esempio LE STATINE, diminuiscono pericolosamente i livelli di Q10 nel corpo. Sarebbe importante per le persone che assumono questi farmaci essere a conoscenza dello stato del loro ciclo della metilazione, supplementando di conseguenza il CoQ10.



Inoltre, si è riscontrata una relazione tra elevati livelli di omocisteina. Aumentato rischio di attacchi al cuore e rischi associati alla mutazione MTHFR C667T . una supplementazione adeguata è in grado di bypassare questa mutazione.

## **Metilazione e produzione energetica (MITOCONDRI)**

I mitocondri sono gli organuli all'interno delle cellule che producono energia. La diminuzione di produzione di energia a livello mitocondriale è implicata in malattie quali fibromialgia, fatica cronica, disturbo mitocondriale. Il coenzima Q10 è importante per il suo ruolo nella produzione di ATP nella catena di respirazione a livello mitocondriale. Come detto sopra, la funzione del ciclo della metilazione è necessaria per la sintesi del CoQ10 .

La carnitina è un altro nutriente prodotto nel corpo coinvolto nel processo di produzione energetica mitocondriale. L'ossidazione degli acidi grassi mitocondriali è la fonte principale di energia per cuore e muscoli. La carnitina trasporta questi acidi grassi nella matrice mitocondriale.

Come per il CoQ10 la sintesi della carnitina richiede una corretta funzione del ciclo della metilazione. La sintesi della carnitina inizia con la metilazione dell'aminoacido L-lisina da parte del SAME: nuovamente ritroviamo la connessione metionina/omocisteina.

Un'altra connessione tra carnitina e ciclo della metilazione è che l'enzima necessario alla sintesi della carnitina è utilizzato come parte di un percorso secondario che forma la metionina a partire dall'omocisteina.

Quando si è in presenza di mutazioni nel ciclo della metilazione che IMPEDISCONO LA SINTESI DELLA METIONINA, SI DETERMINA UN'AUMENTATA SINTESI DELL'OMOCISTEINA >>>> AUMENTO DELL'OMOCISTEINA. L'ENZIMA IN GRADO DI SINTETIZZARE LA CARNITINA è IMPEDITO NELLA SUA AZIONE.

Due recenti studi hanno dimostrato che questo enzima ha una "preferenza" per la reazione del ciclo della metilazione (conversione di colina in TMG) e che la supplementazione di colina può diminuire la sintesi della carnitina. Per questo ci sono dei vantaggi a supplementare la TMG e non il suo precursore, la colina.

Un tono muscolare debole, l'estrema debolezza muscolare , sono in parte dovute ad una diminuita energia mitocondriale ma anche a problemi di mielinizzazione causati da una ridotta funzionalità del ciclo della metilazione.

La metilazione è inoltre necessaria per la conversione da acido acetico a creatina, e il gruppo metilico che permette questa conversione è il SAME. Il passo successivo NEI muscoli è la conversione da creatina a creatina-fosfato che agisce come energia di riserva e che nella sua azione dona la parte di fosfato per la conversione da ADP ad ATP in condizioni anaerobiche.

Oltre al suo ruolo nell'energia muscolare, la creatina HA UN RUOLO FONDAMENTALE NEL LINGUAGGIO, NEL PRESTARE ATTENZIONE , NELL'ESEGUIRE COMANDI.

## **Metilazione e ADD/ADHD**

Certa letteratura medica suggerisce che ADD e ADHD sono condizioni che possono migliorare con la supplementazione di SAME: il SAME è un intermediario importante nel ciclo della metilazione. SAME dona il gruppo metilico in reazioni che coinvolgono la DOPAMINA, l'EPINEFRINA e la NOREPINEFRINA. Sbilanciamenti biochimici in queste reazioni sono implicate in ADD e ADHD. La funzione del ciclo della metilazione necessita della produzione di SAME.

COMT è un altro enzima fondamentale coinvolto con il ciclo della metilazione. Un'attività aumentata di questo enzima è associata a ADHD.

## **Metilazione delle proteine**

La metilazione delle proteine è un processo analogo alla fosforillazione delle proteine. Ambedue questi meccanismi agiscono come interruttori molecolari in grado di controllare l'attività delle proteine .

## Metilazione e mielina

Il rivestimento mielinico dei nervi è importante per la neurotrasmissione. La metilazione degli aminoacidi nella proteina basica della mielina aiuta a stabilizzarla e contrastarne la degradazione. In alcuni studi animali si è visto che l'aumento della capacità di mielinizzazione è correlato coi parametri registrati relativi alla mielinizzazione. Una diminuzione di questa attività determina demielinizzazione.

## Metilazione e sistema immunitario

La sintesi di nuove cellule T è necessaria per clonare le cellule T per espandere e rispondere in maniera adeguata agli assalti al sistema immunitario. Le cellule T sono necessarie per bilanciare le cellule B e bilanciare le risposte TH1 e TH2. Se ci sono mutazioni nel ciclo della metilazione ci possono essere problemi a costruire le basi necessarie alla sintesi di nuovo DNA. Se non si è in grado di produrre adeguatamente nuovo DNA, non si può produrre nuove cellule T e si intacca il sistema immunitario.

Il sistema immunitario ha le cellule B che producono anticorpi, conosciute come "immunità umorale" e le cellule T conosciute come "immunità cellulare". Avendo problemi a produrre sufficienti cellule T, il sistema immunitario si sbilancerà in direzione della produzione di cellule B: le cellule B producono anticorpi, o autoanticorpi piuttosto che agire come fanno le cellule T che combattono direttamente le infezioni. Le cellule B continuano a proliferare, ma ciò che è carente e che viene richiesto è la produzione di nuovo DNA per la sintesi delle cellule T.

Le persone con mutazioni nel ciclo della metilazione quindi, oltre ad avere una carente produzione di cellule T, di immunità cellulare, hanno anche il problema che le cellule T, essendo scarse, non riescono a tenere sotto controllo la produzione di anticorpi e autoanticorpi prodotti dalle cellule B.

Questo porta ad uno sbilanciamento che spesso si evolve in una produzione eccessiva di autoanticorpi. La metilazione quindi gioca un ruolo fondamentale nella capacità del sistema immunitario di riconoscere corpi estranei o antigeni che necessitano di risposta. Molti studi hanno dimostrato che in persone che soffrono di disordini autoimmuni il ciclo della metilazione è danneggiato.

Studi condotti su individui sofferenti di Lupus eritematoso (SLE) hanno dimostrato che le cellule T di queste persone erano sottometilate.

Se si ristabilisce la funzione della metilazione, la funzione immunitaria può ristabilirsi e gli autoanticorpi diminuiscono.

## Metilazione e cancro

La sottometilazione dell'intero genoma indica una globale ipometilazione. Se una condizione di ipometilazione globale è associata a ipermetilazione delle aree del gene con sequenze ripetute siamo di fronte a invecchiamento e cancro; sia nel caso di sottometilazione dei geni in grado di sopprimere i tumori ( il segnale è sempre su OFF) sia nel caso di sovrametilazione dei geni che determinano i tumori (il segnale non si spegne mai) sono da considerarsi condizioni associate a cancro.

La metilazione viene utilizzata per inattivare livelli in eccesso di prodotti endogeni che possono essere pericolosi per il corpo. Ad esempio, un eccesso di estrogeni viene inattivato dalla metilazione con il SAME che dona un gruppo metilico per questo processo. L'inabilità di inattivare un eccesso di estrogeni è associato ad una aumentata suscettibilità a tumori sensibili agli ormoni.

Evidenze epidemiologiche suggeriscono che mutazioni del ciclo della metilazione sono associate a neoplasie.

Nello specifico il ruolo del fattore MTHFR C677T e MTHFR A1298C, la sintesi della metionina MTR A2756G, la metionina sintasi-reduttasi MTRR A66G, la cistationina beta sintasi CBS exon 8- inserzione basi accoppiate 68, e la timidilate sintasi TS e 3', sono tutte FATTORI IMPLICATI CON IL CANCRO COLONRETTALE.

## Metilazione e reazioni allergiche

Quando la metilazione è danneggiata può favorire il rilascio di livelli anomali di istamina: gli alti livelli di istamina sono i fattori causativi delle reazioni allergiche. Una metilazione ottimale è necessaria per contrastare l'istamina in eccesso affinché non raggiunga elevati livelli nel corpo.

Oltre all'effetto della metilazione sui livelli di istamina, l'effetto dei gruppi metilici sull'equilibrio TH1/TH2 è il secondo meccanismo per cui una ridotta metilazione può aumentare le allergie. Ci sono due tipi di cellule T helper nel sistema immunitario : le TH1 e le TH2.

Mentre le cellule Th1 sono coinvolte con le risposte immunitarie mediate dalle cellule e tengono sotto controllo l'attività TH2, le cellule TH2 sono associate con le risposte umorali mediate dalle cellule B e alle risposte allergiche. Le cellule TH2 sono il grilletto che attiva e reperisce gli anticorpi IgE prodotti dalle cellule B, dai mastociti e dagli eosinofili che sono coinvolti nell'infiammazione allergica. Studi hanno evidenziato come la ridotta metilazione nelle aree CpG possa influenzare il bilanciamento TH1-TH2.

### **Metilazione e anestesia**

Il livello di vari metaboliti del ciclo della metilazione è importante per LA PROTEZIONE DAGLI EFFETTI COLLATERALI DI UNA ANESTESIA. Già nel 1942 si è riconosciuto che l'assunzione di metionina è un'azione PREVENTIVA in grado di contrastare gli effetti collaterali del cloroformio. La metionina fornisce protezione contro i danni al fegato derivanti da un'anestesia con cloroformio, e protegge anche contro gli effetti dell'ossido nitrico dell'anestesia. L'ossido nitrico danneggia l'attività della metionina-sintasi, un enzima importante del ciclo della metilazione. L'assunzione preventiva di metionina inoltre accelera la guarigione e riduce gli effetti collaterali dell'anestesia.

### **Metilazione e tossine ambientali**

La metilazione è un ciclo necessario anche per ripulire il corpo dalle tossine ambientali. Questo processo coinvolge gruppi metilici che si legano alle tossine prima della rimozione. Molti dei gruppi metilici necessari alla detossificazione sono donati attraverso il SAME: S-adenosil-metionina.

Il supporto nutrizionale al ciclo della metilazione è in grado di prevenire le crisi epilettiche indotte da stricnina in esperimenti su animali. L'eliminazione dell'arsenico inorganico necessita della metilazione, e grazie ad essa viene espulso con le urine.

In studi condotti su animali si è visto come la metilazione sia necessaria per innescare l'attività della metallothioneina, richiesta per l'espulsione del cadmio. È necessaria anche per detossificare dal selenio. Le tossine ambientali possono avere un effetto negativo sulla metilazione.

**DURANTE LO SVILUPPO, ANIMALI ESPOSTI A TOSSINE AMBIENTALI PRESENTAVANO UNA METILAZIONE DEL DNA ALTERATA.**

Metalli pesanti, nichel, arsenico e cromo possono determinare sovrametilazione del DNA. >>> questo può far sì che alcuni geni deputati alla soppressione dei tumori vengano inattivati.

Anche i PAH: idrocarburi aromatici policiclici, il BPDE sono in grado di legarsi alle aree CpG del DNA.

Il cadmio interferisce con la metilazione dei fosfolipidi interferendo quindi con la funzione delle membrane cellulari.



# Comprehensive Methylation Panel

La seguente è una breve descrizione dei geni che sono contenuti nel Pannello della Metilazione con l'analisi dei percorsi di metilazione ; per coloro che vogliono avere informazioni più dettagliate considerate la lettura "genetic Bypass".

**++** significa OMOZIGOTE: cioè avete una coppia di mutazioni ereditate da ambedue i genitori

**+-** significa ETEROZIGOTE: cioè avete ereditato la mutazione da un solo genitore

**--** significa: nessuna mutazione

Mutazione o Polimorfismo Nucleotide Singolo (SNP): la mutazione di un gene è PERMANENTE nella sequenza DNA : le mutazioni riguardano un singolo segmento di DNA fino ad un cromosoma: il SNP è un cambiamento genetico piccolo, o variazione, che può avvenire nella sequenza di DNA di una persona.

Il codice genetico è costituito da quattro nucleotidi: di solito si utilizza la singola lettera:

A = adenina

C = citosina

T = timina

G = guanina

Le variazioni SNP si verificano quando un singolo nucleotide, ad esempio l'A (adenosina) prende il posto di uno degli altri 3 nucleotidi: C, G o T.

Una mutazione che interessa gli enzimi intacca la capacità degli enzimi di processare le sostanze, i nutrienti.

Nel caso di mutazioni omozigote (++) significa che ambedue le coppie di geni sono mutate

Nel caso di mutazioni eterozigote (+-) solo un gene è mutato.

Tutti noi abbiamo due copie di ogni gene , uno ereditato dalla madre, uno dal padre.

Alcune mutazioni accelerano l'attività degli enzimi ( nel caso della mutazione CBS): in altre mutazioni , l'azione degli enzimi è rallentata considerevolmente ( è il caso della mutazione MTHFR C667T o A1298C, o nelle mutazioni COMT).

## **COMT V158M, H62H, 61** (catecol-O-metiltransferasi)

La principale funzione di questo gene è la rottura della dopamina. La dopamina è un neurotrasmettitore conosciuto per il suo ruolo fondamentale nel prestare attenzione, così come nel provare piacere nella ricompensa. La dopamina aiuta ad apprezzare le sensazioni positive correlate al rinforzo a comportamenti positivi, motivando così gli individui ad agire in determinati modi per ottenere ricompensa. Il COMT è coinvolto nella rottura della norepinefrina: l'equilibrio tra livelli di norepinefrina e i livelli di dopamina è implicato in ADD e ADHD: inoltre, la dopamina è importante nel morbo di Parkinson.

Il COMT è anche coinvolto nella corretta processazione degli estrogeni. Particolare sensibilità al dolore è in relazione all'attività di questo gene COMT, e gli individui COMT+ sono particolarmente sensibili al dolore.

La mutazione COMT V158M indica l'estrema necessità di supportare questo polimorfismo, questa mutazione.

DONATORI METILICI DA EVITARE SE COMT++, DA UTILIZZARE SE COMT- - (cioè in assenza di questa mutazione) :

*SAMe*

*FgF*

*curcumino*

*MSM*

*DMG*

*TMG ( piccole quantità in HHC multi)*

*methyl B12*

*Folapro ( 1/4 tavolette)*

*Intrinsic B12 ( 1/4 tavolette )*

*a volte, PS*

*melatonina*

*caffaina*

*teanine*

*CoQ10*

*Quercetina*

*Carnitina*

*Idebenone*

*DMAE*

*Zen*

*"Beyond C"*

Poiché il coenzima Q10, la carnitina e l'idebenone sono donatori metilici , voglio specificare che tutti i bambini ne abbisognano, anche i bambini con mutazione COMT++: eventualmente la dose sarà più bassa, cosa che più stabilire dalle informazioni contenute nel GAR.

#### **Cibi alti in dopamina (COMT- -)**

bevande alcoliche (alcune , non tutte) , formaggi stagionati, cibi lievitati, pesce secco salato, crackers contenenti formaggio, Italian broad beans ,Sour cream , Green been pods , Banane , Eggplant, Red plums , Marmite, Avocado , Soup cubes figs , salsa di soia, raisins , fegato, salami, salsiccia.

#### **Cibi alti in triptofano possono aumentare I livelli di serotonina in soggetti COMT ++**

*spirulina*

*soia*

*fegato di pollo*

*tacchino, pollo*

*tofu*

*semi di watermelon*

*mandorle*

*arachidi*

*formaggio*

*yoghurt*

#### **VDR/Taq e VDR/Fok (recettore della vitamina D)**

Questi due geni sono collegati ai recettori della vitamina D. mentre mutazioni Fok sono correlate alla regolazioni dello zucchero nel sangue, mutazioni Taq possono intaccare i livelli di dopamina. Per questo è importante guardare anche al COMT per integrare i dati e dare la giusta supplementazione. Se il problema è la mutazione Fok, bisognerà prestare attenzione a supportare il pancreas per mantenere i livelli di zucchero nel sangue nella norma.

#### **MAO A R297R (monamina ossidasi A):**

il gene Mao A è coinvolto nella processazione della serotonina. Come la dopamina , la serotonina è un neurotrasmettitore: è coinvolto nell'umore, e sbilanciamenti nei livelli della serotonina sono associati a depressione, aggressività, ansia e comportamenti OCD. Poiché il gene MaoA è ereditato con il

cromosoma X , proviene dalla madre, e la mutazione MaoA proveniente dal padre non ha nessun ruolo sul figlio. Mentre invece nelle femmine, poiché ereditano un cromosoma X da ambedue i genitori, la genetica MaoA tende a riflettere lo stato di ambedue i genitori.

## **ACAT 102 (acetil-coenzima-A-acetiltransferasi)**

questa mutazione ha un ruolo importante per colesterolo ed equilibrio dei lipidi e aiuta a prevenire l'eccesso di colesterolo in determinate parti delle cellule del corpo. È inoltre coinvolto con la generazione di energia . permette inoltre di assimilare proteine, grassi e carboidrati convertendoli in energia. Una carenza di ACAT determina carenza di B12, necessaria per il percorso lungo nel ciclo della metilazione.

### *Informazioni aggiuntive sull'ACAT*

L'ACAT, o acetil-coenzima-A-acetiltransferasi può intaccare i percorsi che ci interessano in molti modi: prima di tutto l'ACAT ha un ruolo fondamentale per l'equilibrio del colesterolo e altri grassi di membrana. I Sali di bile si è visto che aumentano l'attività ACAT, per questo consigliamo il colacol per coloro che hanno problemi con l'ACAT (Erikson et al, Lipids Oct 30, 1995). Inoltre io consiglio l'utilizzo di policosanolo per favorire la fluidità delle membrane lipidiche. La fluidità delle membrane è molto importante nelle funzioni neurologiche. (guardate il power point su questo argomento) .

LA TAURINA ALTA che noi riscontriamo in coloro che hanno mutazioni ACAT, riflette una carenza di acidi biliari: l'uso del colacol è consigliato e può fare la differenza.

L'altra porzione di percorso che può essere intaccata dall'ACAT riguarda i livelli di acetilCoA: ricordate che l'acetilCoA arriva al suo massimo limite del ciclo TCA alle 12.00: per questa ragione io consiglio di assumere benfotiamina, riboflavina e acido pantotenico per aiutare la reazione tra piruvato e ciclo TCA. Inoltre, bassi dosaggi di ALA sono utili perché vanno a rimpiazzare l'acetilCoA.

Attenzione con la supplementazione di ALA: bisogna trovare un equilibrio, e non bisogna assumerne in eccesso perché ha un impatto sull'escrezione. Ci sono però casi riportati in cui sono stati assunti alti dosaggi di ALA con effetti positivi (Cutler): l'utilizzo di ALA quindi deve tener conto degli esami biochimici e genetici.

Un blocco del acetilCoA nel ciclo Krebs/TCA può determinare un accumulo di ossalati. Per smuovere il ciclo è importante l'assunzione di vitamina K e lattoferrina.

Un blocco in questo punto può anche far aumentare i livelli di MMA: per questo spesso prescrivo i medesimi supporti sia per l'ACAT che per il MMA: tra questi supporti l'adenosilB12, altre forme di B12, bassi dosaggi di vit.E succinata, lattoferrina, actifol e nucleotidi (prodotto Yasko). La mutazione MMA può inibire la CoQ-succinato-reduttasi (enzima). Questo enzima è importante per il trasporto di elettroni. Per questo prescrivo la vit.K (menaquinone) così come il CoQ10 (ubiquinone) per supportare gli elettroni quando siamo in presenza di MMA alto e problemi ACAT.

Da un punto di vista biochimico, possiamo trovare in compresenza della mutazione ACAT, alti livelli di metionina. Per questo si deve prestare attenzione alla conversione metionina>>>SAME. Colacol, glutatione e CoQ10 sono tutti supporti da considerare . ricordate che il curcumino e la quercetina possono aiutare a cambiare il percorso della transulfurazione verso il glutatione. Fare questo lavorando su tutto il sistema e non solo supplementando il glutatione è un vantaggio in quanto TROPPO GLUTATIONE PUÒ INIBIRE IL GCL che è l'enzima che favorisce il glutatione invece della taurina.

Ancora troviamo la metionina alta in caso di mutazione BHMT 1 ++. Usare colacol, curcumino, quercetina (in base alla situazione COMT),e CoQ10 può aiutare molto più della somministrazione di bassi dosaggi di glutatione. Supplementare SAME e DMG insieme ai nucleotidi può aiutare a bypassare il BHMT: questo naturalmente presuppone che tutto il ciclo della metilazione venga supportato con adeguata B12.

## **ACE** (enzima convertitore dell'angiotensina)

Si possono verificare delle mutazioni che intaccano l'attività dell'ACE che determina una pressione alta. Questo tipo di sbilanciamento determina anche un innalzamento dell'ansia e problemi con memoria e apprendimento. Un ACE elevato può sbilanciare anche i livelli di minerali a causa di UNA DOMINANTE ESCREZIONE DI SODIO NELLE URINE E UN AUMENTO DELL'ESCREZIONE DI POTASSIO. Questo avviene come risposta allo stress in situazioni croniche di stress in cui c'è UNA RITENZIONE DI SODIO E UNA PERDITA DI POTASSIO. Se i reni funzionano bene si verifica l'escrezione di potassio, altrimenti ci troviamo in una situazione di ritenzione di potassio. ACE è una cancellazione non una variazione (SNP), per questo non si pone come gli altri polimorfismi di questo pannello.

## **MTHFR A1298C, C677T, 3** (methylenetetrahydrofolate reductase):

Il prodotto del gene MTHFR è un punto importante del ciclo della metilazione. Aiuta a spingere l'omocisteina nel ciclo e questo aiuta a mantenere uno stato di salute. Molte mutazioni nel gene MTHFR sono correlate ad aumentato rischio di infarto, di cancro, E HA UN RUOLO FONDAMENTALE SUI LIVELLI DEI NEUROTRASMETTITORI SEROTONINA E DOPAMINA.

## **MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11** (metionina sintasi/metionina sintasi riduttasi):

Il prodotto di questi due geni agiscono insieme per rigenerare e utilizzare la B12 nel ciclo della metilazione, aiutando la conversione dell'omocisteina in metionina. Alti livelli di omocisteina sono correlate a grossi problemi di salute, problemi di cuore e Alzheimer. Come per le mutazioni COMT e VDR Bsm/Taq, bisogna tenere in considerazione lo stato dei geni MTR e MTRR. Mutazioni in MTR possono aumentare l'attività dei prodotti di questi geni determinando un aumentato fabbisogno di B12, poiché l'enzima ne utilizza molto. Il gene MTRR aiuta a riciclare la B12 per l'utilizzo del MTR. Mutazioni in questo gene determinano un grande fabbisogno di B12.

### *Ulteriori informazioni*

Sebbene di solito pensiamo alla capacità di donare gruppi metilici della reazione MTR/MTRR e al ruolo che gioca questa capacità nel rigenerare la B12 per la reazione, è importante considerare l'azione degli elettroni di questa reazione.

FAD e FMN (2 forme di riboflavina) e il NADPH (forma di B3, o HADH + niacinamide) sono coinvolti in questa reazione. La reazione è sensibile all'ossigeno, in quanto l'ossigeno può inibire il processo.

MTRR fa parte della grande famiglia di enzimi conosciuti come diflavina-ossidoreduttasi. L'attività del MTRR può quindi essere svolta da un altro enzima di questa famiglia, il citocromo-P450-reduttasi: gli enzimi di questa famiglia hanno struttura simile: in essa sono presenti l'MTRR, il P450-reduttasi, l'eme-ossigenasi, lo squalene – monoossigenasi, l'ossido nitrico-sintetasi, l'NR1-reduttasi.

L'indol-3-carbinolo favorisce la formazione di citocromo-P450-reduttasi.

Grazie alla capacità per questo enzima di sostituire la funzione del MTRR, l'utilizzo di indol-3-carbinolo può essere utile in caso di mutazione MTRR.

L'acido alfa lipoico (ALA) può invece ridurre l'azione del citocromo-P450-reduttasi, quindi si deve considerare una riduzione di ALA per coloro che hanno una mutazione MTRR.

La mutazione MTRR 11 è correlata con livelli aumentati di escrezione dei metalli tossici. Quindi, coloro CHE IN PASSATO SONO STATI DEFINITI "ESCRETORI" probabilmente hanno questo tipo di mutazione.

La biochimica di coloro che presentano la mutazione MTRR 11 indica:

*alti livelli di cisteina o cistationina SENZA un aumento dei livelli di taurina. Dato che la conversione di cisteina in taurina coinvolge la CDO: l'enzima cisteina-diossigenasi in una reazione che utilizza l'ossigeno e richiede una reazione simile alla ossidoriduzione, è possibile che la mutazione MTRR 11 serva a ridurre l'attività CDO, limitando la conversione di cisteina in taurina. Poiché c'è omologia di struttura e funzione nelle ossidoreduttasi, è possibile che la mutazione MTRR 11 aiuti in favore della reazione MTR/MTRR.*

Questo spiegherebbe perché, a livello biochimico il perché una diminuzione dei livelli di taurina favorisca un aumento dei livelli di glutazione, che a loro volta favoriscono l'escrezione dei metalli. Abbiamo ad esempio visto che INDIVIDUI CON DISREGOLAZIONE CBS, ALTI LIVELLI DI TAURINA E BASSI LIVELLI DI GLUTATIONE, DIMINUISCONO L'ESCREZIONE DI METALLI SE ASSUMONO ALTI DOSAGGI DI ALA.

IN QUESTI INDIVIDUI LA SUPPLEMENTAZIONE CON ALA NON VA BENE.

(queste osservazioni coincidono anche con le osservazioni condotte dalla dr. Jill James rispetto al ruolo del glutatione nella detossificazione in caso di autismo).

L'utilizzo di curcumino per spingere verso il glutatione e non verso la taurina, così come i supporti per trattare l'ammonia, può aiutare, quando taurina e ammonia sono sotto controllo, l'utilizzo di GSH favorisce l'innalzamento dei livelli di glutatione oltre che favorire e supportare il ciclo di Krebs/TCA.

Il glutatione contiene zolfo e glutammato, quindi assumere tanto glutatione non è detto faccia bene. È necessario il NADH per riciclare il glutatione, per questo va supplementato insieme al glutatione. L'EDTA a bassi dosaggi può aiutare a favorire la formazione di glutatione e non di taurina.

## **BHMT 1,2,4,8** (betaina-omocisteina.metiltransferasi )

Il prodotto di questo gene è fondamentale per il ciclo della metilazione, convertendo omocisteina in metionina. L'attività di questo gene può essere danneggiata da stress, dal cortisolo, e può avere un ruolo nei soggetti ADD/ADHD intaccando i livelli di norepinefrina.

### *Ulteriori informazioni sul BHMT*

Sto ancora operando per individuare i vari tipi di mutazione BHMT.

BHMT 8 sembra un eccesso che fa aumentare il livello del MHPG in un esame MAP relativo alla domandina (HVA) e può essere in relazione con problemi di attenzione. Di solito si supplementava PS/PC/PE e SAME.

Se il bambino presenta una mutazione COMT++, la mutazione VDR/Bsm ++ dovrebbe favorire una maggiore flessibilità con alcuni donatori metilici incluso il SAME.

Spesso troviamo glicina elevata nei soggetti con BHMT 8 ++: può essere utile la supplementazione con nucleotidi.

L'esame degli acidi organici e il MAP sono molto utili per controllare gli effetti della supplementazione.

A LA BIOCHIMICA SENZA LA GENETICA PUO' PORTARE A COMMITTERE ERRORI: la biochimica ci aiuta a controllare se un supplemento ha un impatto.

Andiamo avanti: se si hanno tutte e tre le mutazioni BHMT: 2, 4, e 8 ++, questo ci indica una mutazione CBS anche se dall'esame degli acidi organici non risulta.

In particolare, le mutazioni BHMT 2 e 4 lavorano ad un altro livello.

Utilizzando "ammonia support" e limitando la taurina si può migliorare la situazione, visibile poi anche con un esame degli acidi organici.

La mia impressione è che le mutazioni BHMT 2 e 4 vanno trattate insieme, e il loro impatto è più forte rispetto alla mutazione BHMT 8

Sto ancora conducendo ricerche sulla mutazione BHMT 1: sembra faciliti la produzione di metionina: in questo caso colocal, SAME, DMG e ATP abbasserebbero i livelli di **metionina**.

Voglio sottolineare che qualsiasi ipotesi e suggerimento rispetto alle mutazioni BHMT 1,2,4,8, è aperta. Da una parte ho esitato a postare i miei pensieri a riguardo perché è ancora tutto in evoluzione. Poi ho pensato che se mi trovassi nei vostri panni avrei piacere a sapere come si sta evolvendo la ricerca.

In base alle mie considerazioni io darei priorità ad utilizzare l'"ammonia support formula" (prodotto Yasko) ma non yucca, fino a che i livelli di ammonia sono alti. Userei poi la DMG e l'"attentivo support"; le mutazioni BHMT 2,4,8++ insieme non sono così sconvolgenti come la sola BHMT8++ da sola. Proprio perché i valori MHPG tendono ad essere più alti nell'ultimo caso NON PRESCRIVEREI LA DMG FINO A CHE il ciclo della metilazione ha ripreso un po' a funzionare. Si può invece utilizzare bassi dosaggi di

“attentino support”. Ho riscontrato che individui con mutazioni BHNT8++ e SUOX + - , hanno avuto molti benefici dalla B12, soprattutto nella concentrazione.

In individui con SUOX + - , e CBS+ è utile supplementare ATYP, NADH, acido malico e succinato per favorire il trasporto della B12.

## **AHCY 1,2,19 (S adenosilomocisteina idrolasi)**

Le varie mutazioni del gene AHCY possono ntaccare i livelli di omocisteina e di ammonia.

Attenzione: AHCY L137T e R38W sono stati rimossi dal pannello di analisi.

<http://www.ch3nutrigenomics.com/phpBB2/viewtopic.php?p=84628&highlight=#84628>

### **ulteriori informazioni su AHCY**

L'uso di bassi dosaggi di “aprasi support” insieme a “methylation support formula” possono essere di aiuto in coloro che hanno mutazione AHCY. Inoltre in soggetti AHCY+ i livelli di fumarato tendono a salire. È necessario “ammonia support”, riboflavina e lattoferrina; per evitare reazioni SHMT utilizzare actifol, latoferrina e nucleotidi.

Ho riscontri positivi nell'utilizzo di “apraxia support” in soggetti con mutazione AHCY, ma è un po' prematuro affermarlo con certezza. L'”apraxia support” è utile anche in caso di acido orotico e piroglutamato elevati nel MAP test.

Per l'ossalico elevato utilizzare “anxiety support”, vitamina K, pantotenico, lattoferina, curcumino e GSH, inoltre supporterei i reni

## **CBS C699T, A360A (cistationina-beta-sintasi):**

l'enzima CBS agisce fondamentalmente come ponte tra omocisteina e la porzione sottostante del ciclo che genera ammonia. Il tipo di mutazione che si misura in questo pannello è una mutazione che determina una situazione per cui il “ponte”CBS è sempre aperto: situazione non neutrale. Questo ponte sempre aperto toglie gruppi metilici al resto del ciclo, e provoca carenze anche di B12 necessaria per le mutazioni MTR e MTRR. Sebbene in questa situazione si producano elementi utili quali glutathione e taurina, ci sono però dei prodotti di scarto negative, come l'ammonia e I solfiti. A causa dell'aumentata attività CBS, questi fruppi sulfurei necessari al ciclo della metilazione vengono rilasciati nel sistema sotto forma di solfiti che sono tossici per l'organismo e determinano un peggioramento dei prodotti del gene SUOX.

## **provocatori dell'AMMONIA (CBS +)**

*proteine*

*B6*

*glutathione*

*taurina*

*NAC*

## **AMMONIA PROTOCOL (prodotto Yasko)**

L'ammonia RNA ( da assumere 3 volte al giorno insieme ai pasti), deve essere assunto tutti I giorni in qualsiasi mutazioni CBS+: NON INTEROMPETE MAI LA SUA SUPPLEMENTAZIONE, ANCHE QUANDO I LIVELLI DI AMMONIA SONO SCESI. Piuttosto riducete il dosaggio.

Bisogna seguire una dieta con poche proteine (assunte solo ad un pasto), assumere yucca , carbone vegetale e magnesio 2-3 volte la settimana; assumere BH4/biothro e CCK RNA (se necessario 3 CCK e 3 biothro al giorno)

Seguire questa prescrizione per 6-8 settimane e ripetere il test degli aminoacidi; aggiustare eventualmente le dosi. Continuare comunque ad assumere “ammonia support”.

CONTROLLARE I LIVELLI DI MOLIBDENO E MAGNESIO perché QUESTI DUE MINERALI SONO AMEDUE COINVOLTI NEL PROCESSO DI DETOSSIFICAZIONE DALL'AMMONIA.

Molte persone danno 1-2 capsule di carbone vegetale e dopo 1-2 ore supplementano il magnesio citrato. Il carbone vegetale rimuove le tossine, inclusa l'ammonia e il magnesio citrato assicura che le tossine vengono espulse con le feci.



## **donatori di zolfo** (limitare se in presenza di mutazione CBS+, limitare ulteriormente se SUOX + - / - -)

noi abbiamo bisogno di zolfo. Io sono convinta che se si assume zolfo a un'erba va molto bene: aglio, cipolle e broccoli contengono zolfo: usarne poco, io non consiglio alti dosaggi.

Invece, evito la supplementazione di zolfo aggiuntiva con MSM, clondroitina solfati, magnesio solfato, ecc.... ricordate che la metionina è un aminoacido contenente zolfo, come la taurina e la cisteina. Quello che invece chiedo di limitare, sono i seguenti alimenti e nutrienti:

*taurina (in base ai livelli di taurina nell'esame genetico e quello degli acidi organici)*

*broccoli (assumerne poco)*

*aglio (assumerne poco)*

*glutazione (assumerne poco)*

*NAC*

*SAMe (dipende dal COMT)*

*crema di magnesio solfato*

*glucosamina solfato*

*condroitina solfato*

*MSM*

*ALA*

*milk thistle (assumerne poco)*

*Beyond C*

*DMPS*

*DMSA*

*eparina*

*cipolla (assumerne poco)*

*latte di cocco, succhi, olio (assumerne poco)*

## **SHMT C1420T** (serina idrossimetiltransferasi):

Questo enzima è necessario per la sintesi di nuovo DNA e anche per trasformare l'omocisteina in metionina. Poiché la produzione di nuovo DNA è importante, mutazioni che intaccano l'azione di questo enzima interferendo con il ciclo della metilazione, determina accumulo di omocisteina e di altri intermediari

## **NOS D298E** (ossido nitrico-sintasi):

L'enzima NOS ha un ruolo importante nella detossificazione dell'ammonia e parte del ciclo dell'urea. Persone con mutazione NOS++ ha un'attività ridotta di questo enzima. Mutazioni NOS associate a mutazioni CNS determinano un aumento dell'ammonia.

I seguenti nutrienti non vanno eliminati totalmente, ma usati in bassi dosaggi:

## **Donatori lipidici** (da limitare se CBS+, NOS+)

*qualsiasi crema transdermica*

*Lipoceutical EDTA e Lipoceutical glutazione*

*alti dosaggi di EFA*

*CoQ10*

*ALA*

*Idebenone*

## SUOX S370S (solfiti ossidasi):

Questo enzima permette di detossificare l'organismo dai solfiti, che sono tossici. I solfiti sono un sottoprodotto naturale del ciclo della metilazione e dei cibi che assumiamo. I solfiti sono conservanti a base di zolfo utilizzati per prevenire la decolorazione di frutta e vegetali, prevengono le macchie su gamberetti e aragoste, inibiscono la crescita di microrganismi in cibi fermentati, nel vino, ed sono utilizzati per stabilizzare e potenziare l'azione di certi farmaci. Sono utilizzati per sbiancare il cibo, per prevenire la ruggine, e anche nella produzione di cellophane e imballaggi per alimenti. La FDA stima che 1 su 100 persone è sensibile ai solfiti, e il 5% di questi soffre di asma.

Una persona può sviluppare sensibilità ai solfiti in qualsiasi momento della vita. La FDA richiede che la loro presenza nei cibi venga indicata nell'etichetta.

La difficoltà a respirare è il sintomo più comune. I solfiti emanano il gas sulfur-diossido, che provoca irritazione ai polmoni e può causare attacchi di asma. Le reazioni possono essere molto diverse tra persona e persona, e qualcuno può reagire in maniera molto grave. Mutazioni nel SUOX sono da considerarsi fattori di rischio per alcuni tipi di cancro, inclusa la leucemia.

### *Gentili listers*

*Sto facendo IMPORTANTI CAMBIAMENTI nel modo in cui i risultati dei test vengono riportati. Da ora in poi, la mutazione SUOX avrà una sola "+" e non due se la mutazione è presente. Tutti i risultati che riflettono la mancanza di mutazione avranno un "-".*

*Per dirla in un altro modo, l'unica occasione in cui si potrà vedere una "+" per il gene SUOX vorrà dire che è necessario bypassare questa mutazione: in caso contrario, non c'è mutazione, non c'è bisogno di supplementazione per questo gene.*

### *ad esempio*

*test condotto prima dell'ottobre 2008:*

*+ - =necessità di supporto*

*- - =necessità di supporto*

*++ =non c'è bisogno di supporto*

*dal 16 ottobre 2008 è esattamente il contrario:*

*- - = non c'è bisogno di supporto*

*+ + = necessità di supporto*

*+ - = necessità di supporto*

### *Gentili genitori*

*Sebbene la mutazione SUOX sia rara, la potenzialità di un eccesso di solfiti è da prendere in considerazione per individui con mutazioni CBS. I seguenti suggerimenti possono esservi di aiuto:*

*Molte delle persone con mutazione SUOX + - soffrono di reflusso acido che sembra non rispondere ai normali farmaci antireflusso GER. I farmaci standard per il reflusso acido hanno come obiettivo il meccanismo che produce eccesso di acido nello stomaco. È possibile, per coloro che hanno mutazioni SUOX, che la radice del problema sia l'eccesso di solfiti che producono effetti allergici simil-asma e che hanno come reazione secondaria il reflusso acido. La relazione asma-reflusso acido è nota. I solfiti in eccesso possono provocare asma.*

*Di solito pensiamo alle reazioni correlate all'istamina come reazioni allergiche: tuttavia è più esatto considerare che è l'azione dei recettori dell'istamina a provocare l'eccesso di acido. Il reflusso acido*

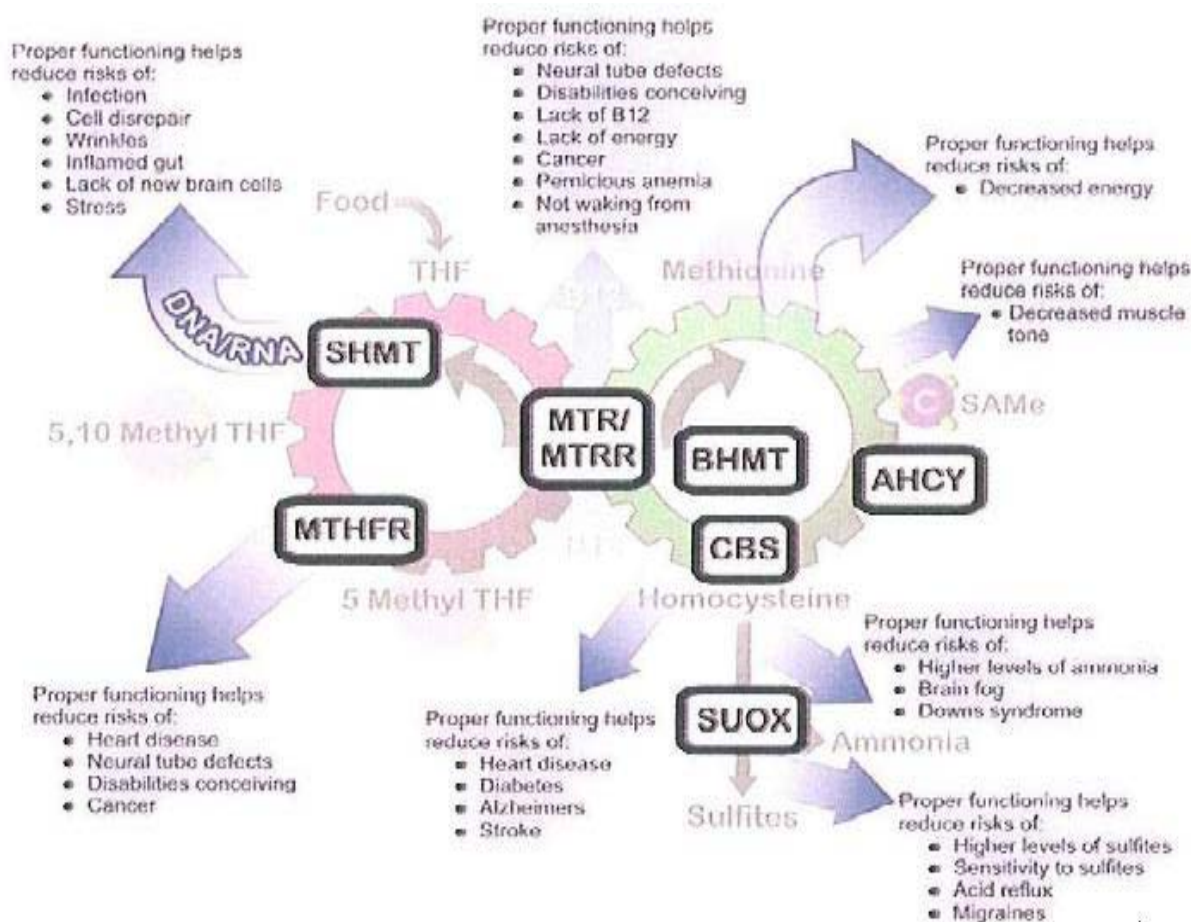
arriva sino all'esofago, e le malattie respiratorie possono peggiorare in questi casi. Il meccanismo che sta alla base di questo è ancora in discussione.

quello che ci interessa è focalizzare l'attenzione sull'eccesso di solfiti: mantenere livelli adeguati di molibdeno, limitare i donatori di zolfo, e l'utilizzo di "lung support formula" (prodotto Yasko per i polmoni) "respiratory support formula" e the "stomach pH formula", "stress e hyperimmune formulas" possono essere di aiuto. E' DI AIUTO ANCHE UTILIZZARE LE STRISCETTE PER L'UTINA PER CONTROLLARE I LIVELLI DI SULFITI E SOLFATI. (utilizzare queste striscette anche per misurare i livelli di rame è una indicazione indiretta di carenza di molibdeno. Ci sono striscette anche per misurare ferro e nichel. Certamente queste striscette non sostituiscono l'esame dei metalli e minerali).

La quercetina è utile PER CONTRASTARE E DIMINUIRE LA DEGRANULAZIONE DEI MASTOCITI per individui COMT - - o COMT + - . iò Pedatulex è in grado di diminuire le reazioni istaminiche.

È importante il test delle urine per misurare i livelli di magnesio, importante per asma e anche per coloro che tendono ad accumulare solfiti. Il magnesio endovene previene gli effetti collaterali dell'asma .

Gli effetti potenziali di un eccesso di solfiti sul reflusso acido non viene enfatizzato per minimizzare invece gli effetti che possono avere una intossicazione da metalli pesanti o una infezione virale cronica sul reflusso acido.



le seguenti pagine sono un "work in progress" per aiutarvi a visualizzare come folati, metionina, metilazione, BH4 e ciclo dell'urea sono interconnessi e come sono in relazione con le mutazioni genetiche nell'autismo.

Possono aiutarvi anche a capire come supplementare questi percorsi, dove sono localizzati gli enzimi e dove sono localizzate invece le mutazioni in grado di intaccare la corretta funzionalità di questi percorsi. Ho anche annotato quali di questi percorsi possono essere danneggiati dai metalli tossici.



Diagramma #3 [http://ch3buddies.com/Pathway\\_Diagrams/diagram\\_3.pdf](http://ch3buddies.com/Pathway_Diagrams/diagram_3.pdf)  
 qui sono inseriti altri enzimi importanti per tutti i 4 cicli.

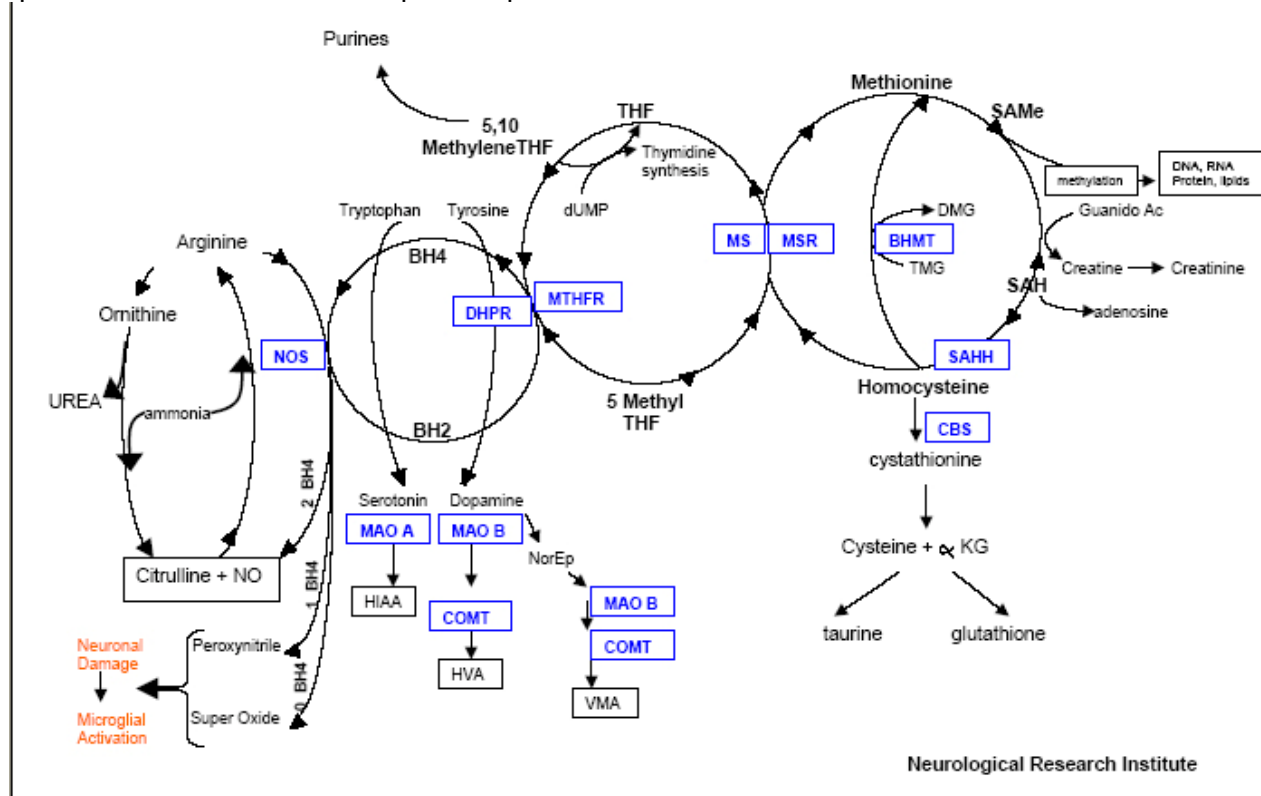


Diagramma #4 [http://ch3buddies.com/Pathway\\_Diagrams/diagram\\_4.pdf](http://ch3buddies.com/Pathway_Diagrams/diagram_4.pdf)  
 questo diagramma aggiunge anche i cofattori segnati nei circoli viola. I cofattori sono elementi che aiutano gli enzimi nella loro azione.

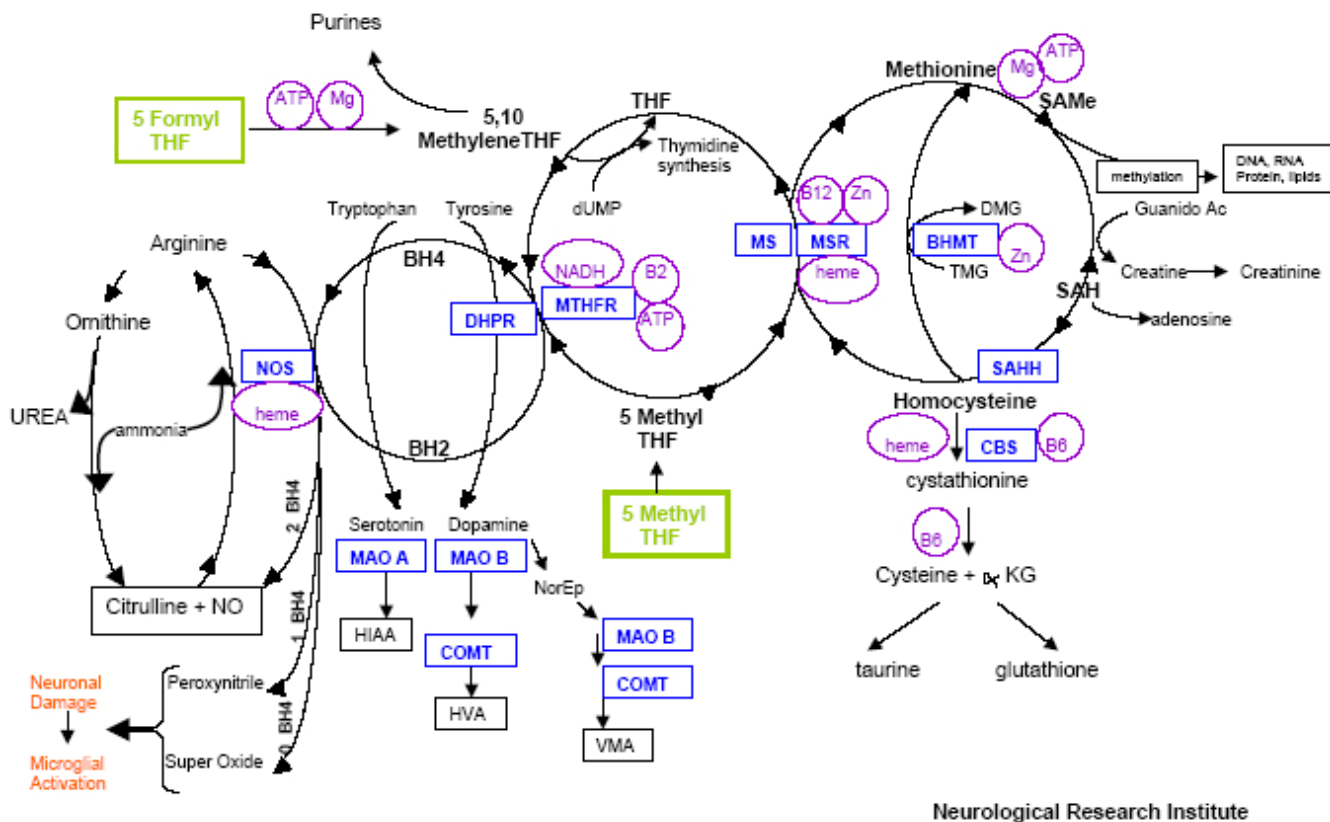




Diagramma #5 <http://ch3buddies.com/Pathway Diagrams/diagram 5.pdf>

in questo diagramma sono aggiunti I supplementi, nelle caselle Verdi: questo vi aiuterà a capire come e dove un supplemento è in grado di aiutare il ciclo della metilazione a lavorare meglio.

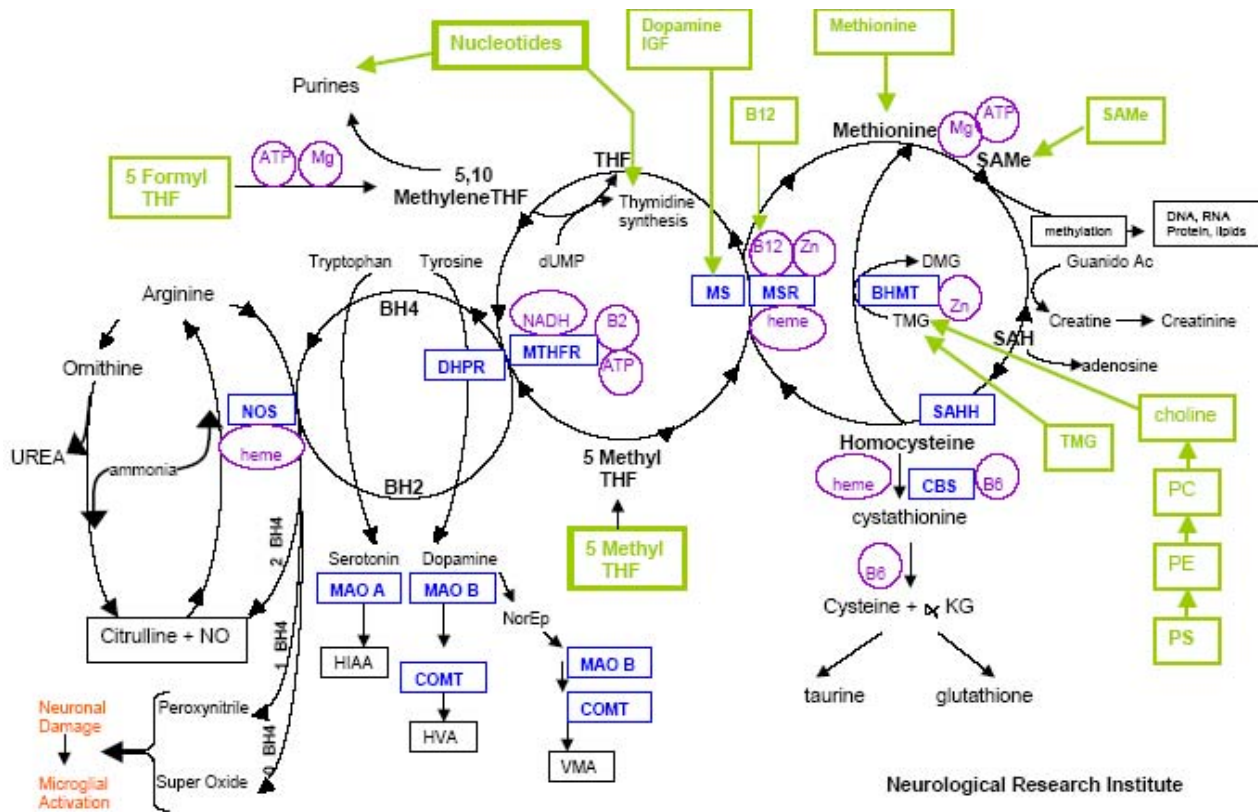


Diagramma #6 <http://ch3buddies.com/Pathway Diagrams/diagram 6.pdf>

in questo diagramma si può vedere DOVE I metalli pesanti inibiscono I percorsi: sono segnati in rosso.

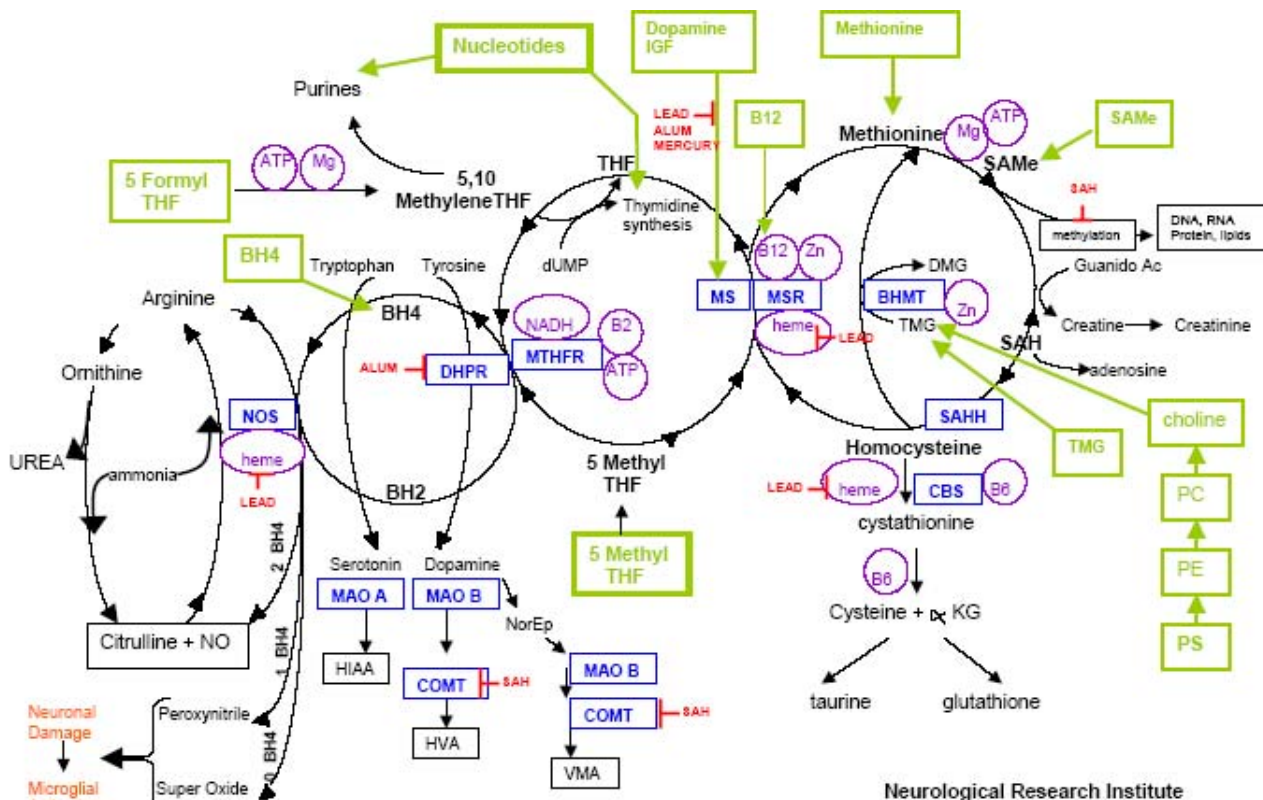




Diagramma #7 [http://ch3buddies.com/Pathway\\_Diagrams/diagram\\_7.pdf](http://ch3buddies.com/Pathway_Diagrams/diagram_7.pdf)

in questo diagramma sono inserite le principali mutazioni che noi prendiamo in esame, e mostra come possono danneggiare i percorsi.

