



- Giuseppe Novelli
- *Tor Vergata University of Rome*
- *PGWP EMA, London*
- [@NovelliGnovelli](#)

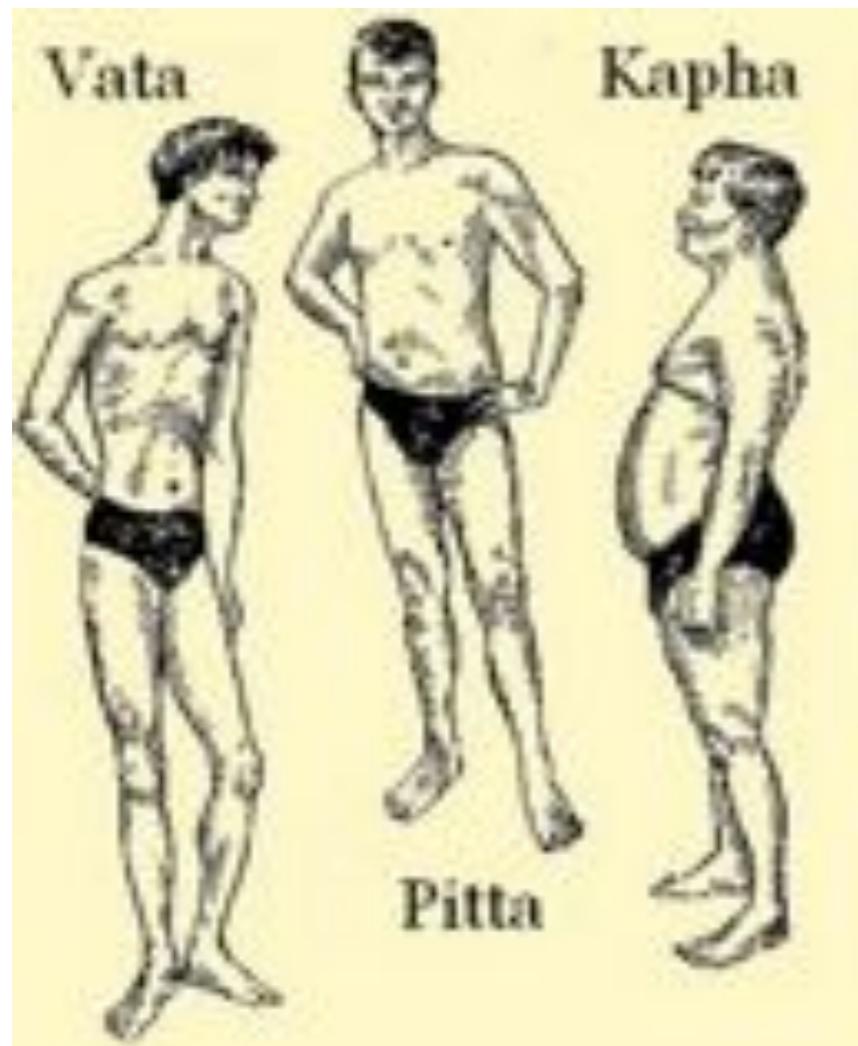
Questionario per determinare il proprio tipo di costituzione individuale:

VATA

PITTA

KAPHA

Scopri la tua Natura (Ayurveda)



JOHN
TRAVOLTA/CAGE
NICOLAS

IN ORDER
TO TRAP
HIM,



HE MUST
BECOME
HIM.

FACE/OFF

MADE BY ZESSIE WU

...to intra-individual variability



"Humans are more different than we would have ever thought".....



- More than 4.1 million DNA variants;
- 44% of genes were heterozygous for one or more variants;
- About 70 different mutations transmitted by parents

Simple but important questions in medicine

Why are some individuals more prone to cancers or myocardial infarction?

Why is treatment successful only in some individuals?

Why are some individuals more prone to adverse effects?

Un esempio...

Jim Fixx



$h = 1,78 \text{ m}$ $m = 68 \text{ kg}$

maratoneta

accanito praticante di jogging

morto di infarto a 52 anni

(Il padre era morto di infarto a 43 anni)

Sir Winston Churchill



$h = 1,73 \text{ m}$ $m = 122,5 \text{ kg}$

pigro

rinomato ghiottone

fumatore

morto a 90 anni

Traditional Risk Factors of Risk in CAD

Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience

W. Kannel et al.

**November 1961
Vol. 55, No.1**

- High Blood Pressure
- Increased Cholesterol
- Smoking
- Diabetes
- Family History
- Male Gender

Paradosso dell'infarto

Almeno una metà dei pazienti affetti da un evento coronarico acuto non hanno livelli aumentati di colesterolo, né di trigliceridi, né altri fattori di rischio evidenti

CAUSES OF CVD

GENOTYPE + ENVIRONMENT = CVD

?

Age
Sex
Smoking
Obesity
Diabetes
Inactivity
Cholesterol
etc.

Atheroscler.
M. I.
Coronarop.
Hypertension
Thrombosis
etc.

SPECIAL REPORT

TITANIC



**Genetics
THE FUTURE IS NOW**

**Are we ready for
genomics medicine in
CVD?**

SNPs and phenotypes?



Personal genome- DNA card?



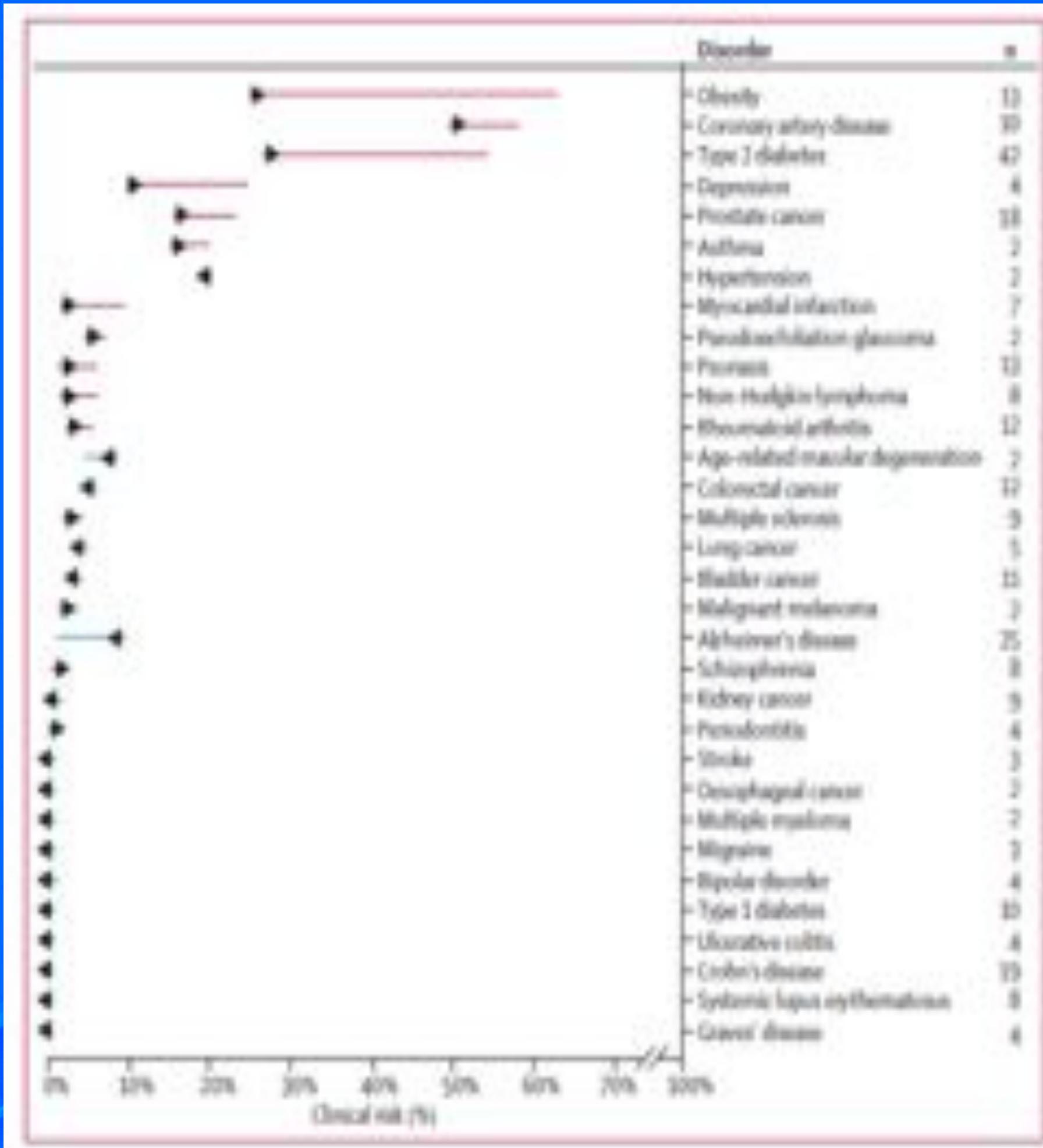
Stephen Quake

Sequenziamento del genoma

- Alto rischio genetico di Infarto del Miocardio.
- Alto rischio genetico di sviluppare Diabete di tipo 2.
- Alto rischio genetico di sviluppare cancro alle paratiroidi e iperparatiroidismo.
- Alto rischio di obesità.
- Rare varianti in tre geni (TMEM43, DSP, e MYBPC3), associati a morte cardiaca improvvisa.
- 63 variazioni che modulano la risposta ai farmaci

Basso rischio genetico di sviluppare l' Alzheimer

*Clinical risk
incorporating
genetic-risk
estimates for
major diseases*

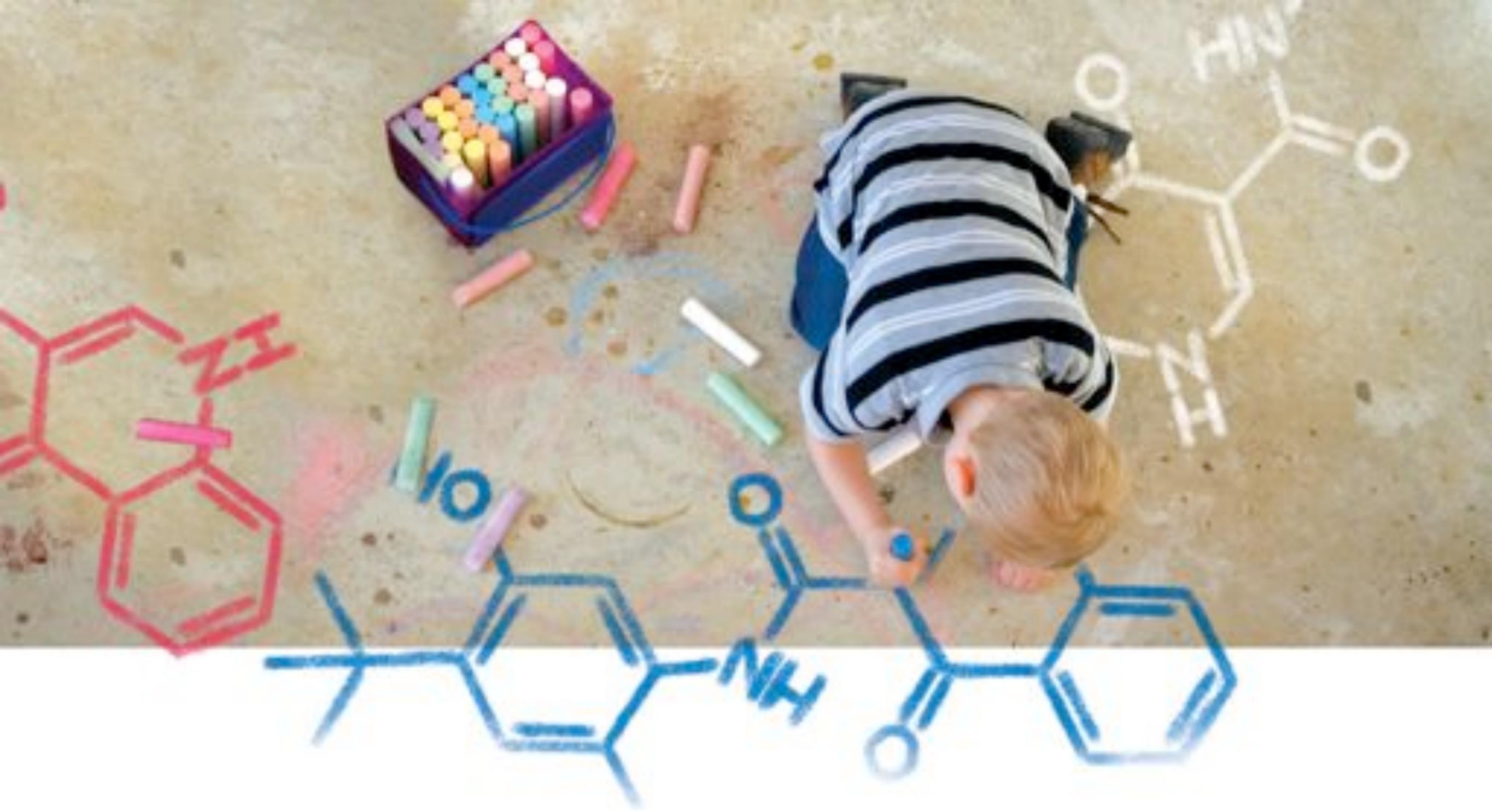


Simple but important questions in medicine

Why are some individuals more prone to cancers or myocardial infarction?

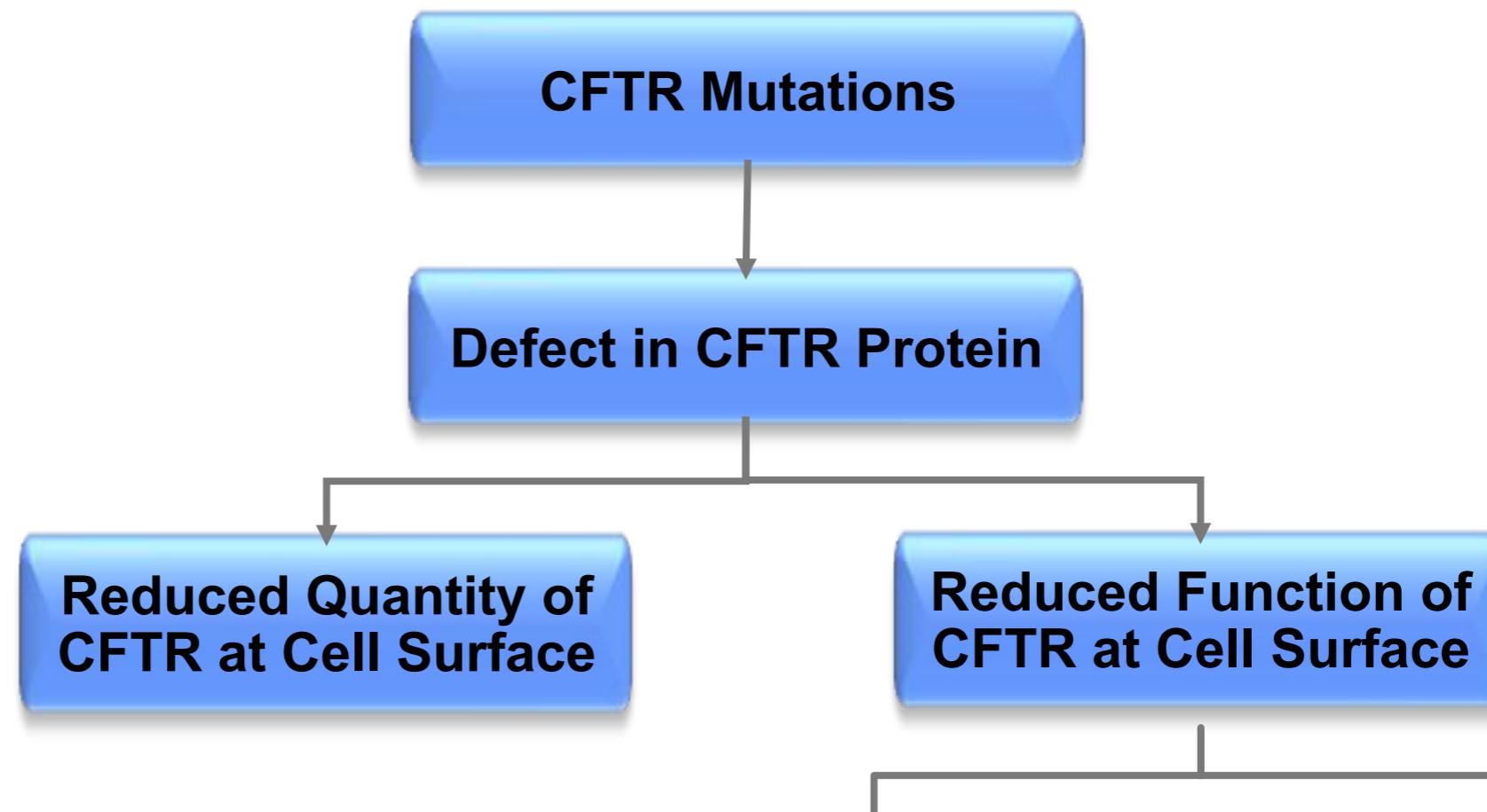
Why is treatment successful only in some individuals?

Why are some individuals more prone to adverse effects?



In vitro classification of CFTR mutations into
molecular phenotypes

CFTR Mutations Reduce Quantity and/or Function of CFTR at Cell Surface

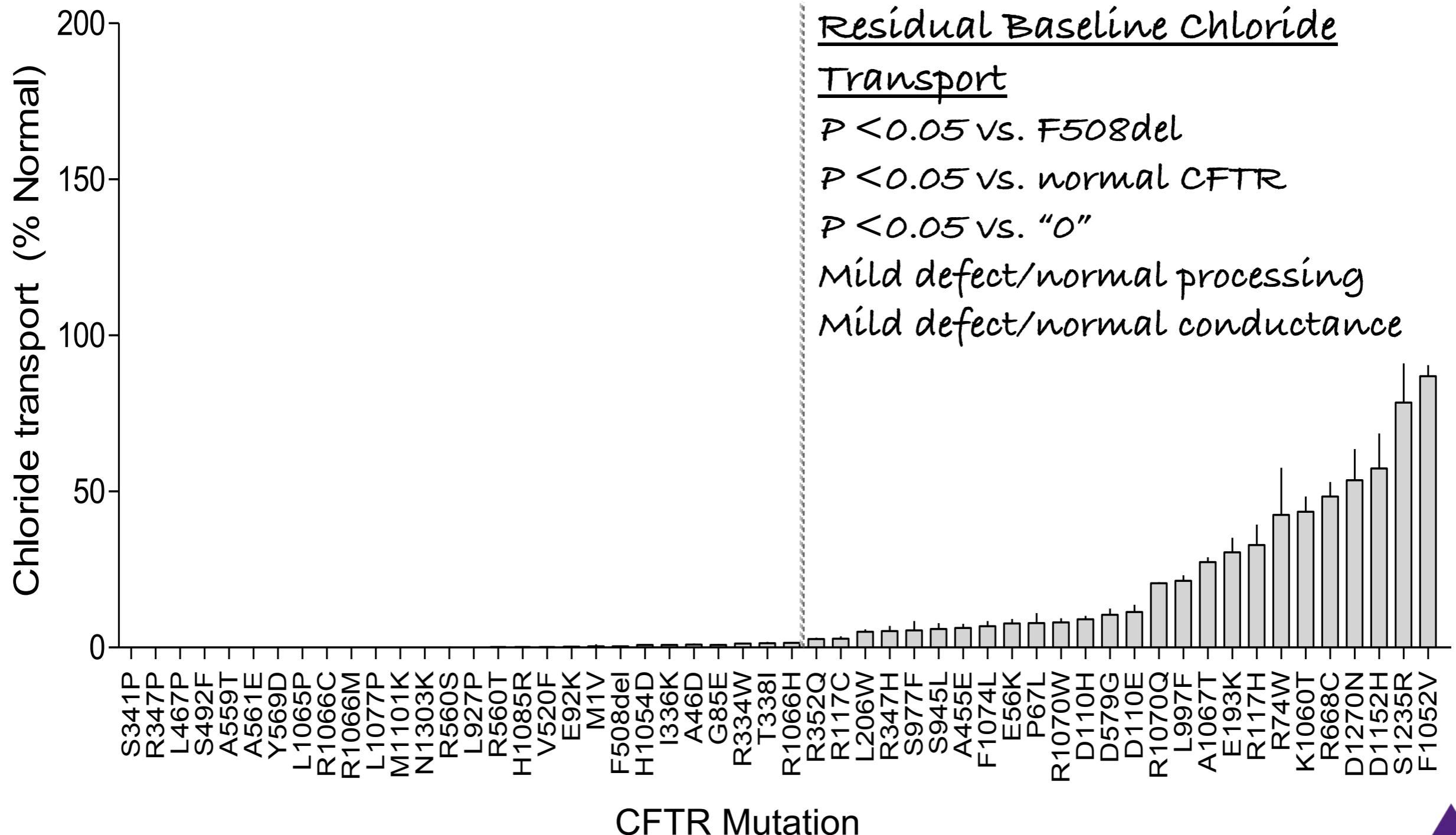


Total chloride transport = Quantity at cell surface \times Channel gating \times Channel conductance

Class I
Class II
Class V

Baseline Chloride Transport Among Mutant CFTR Forms Tested (Non-Gating Mutations)

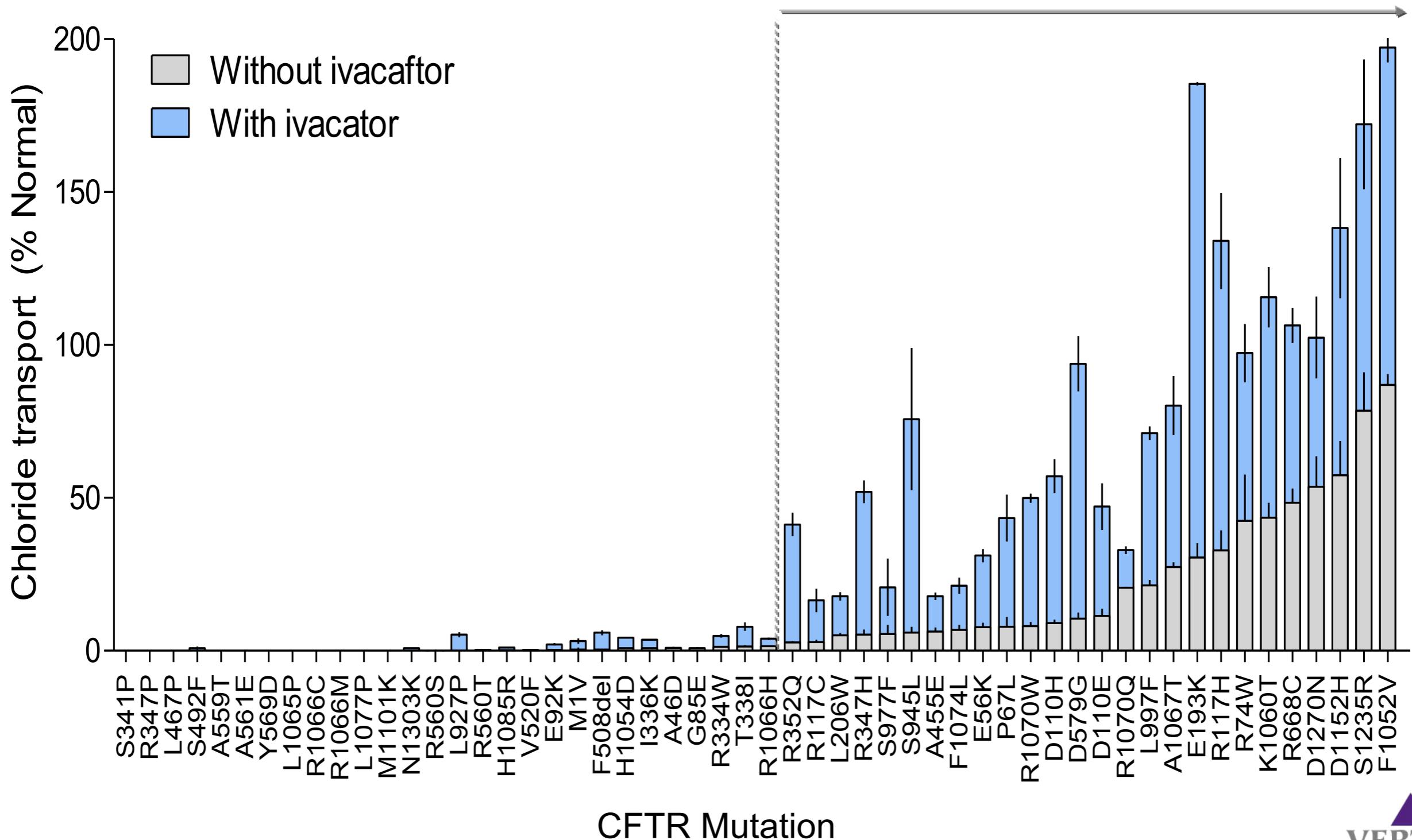
Ussing chamber electrophysiology in panel of FRT cells



Multiple Mutant CFTR Forms (Non-Gating Mutations) Responded to Kalydeco In Vitro

Ussing chamber electrophysiology in panel of FRT cells

>10 % increase over baseline



Simple but important questions in medicine

Why are some individuals more prone to cancers or myocardial infarction?

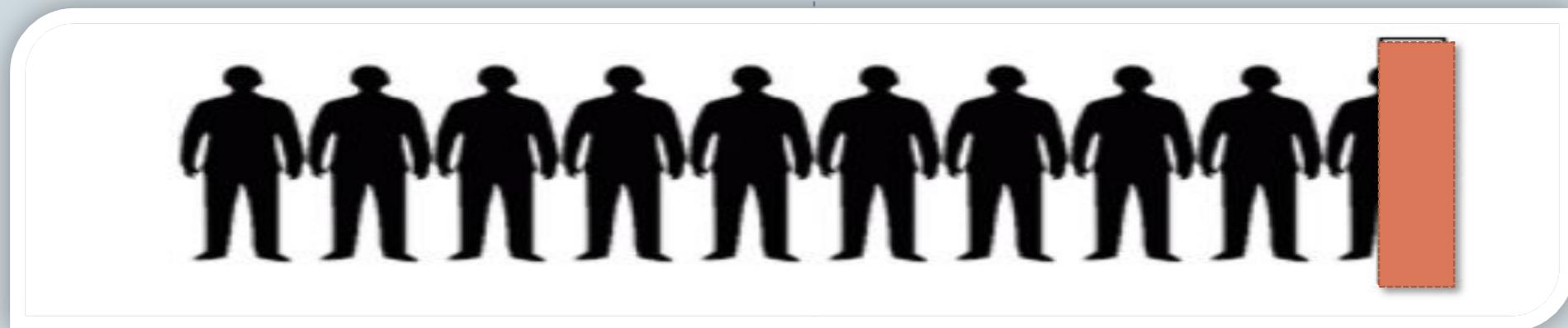
Why is treatment successful only in some individuals?

Why are some individuals more prone to adverse effects?

Danger of drugs:



- 6.7% of patients *in hospitals* experience serious drug reactions



Stevens–Johnson Syndrome



carbamazepine (CBZ), lamotrigine (LTG), phenobarbital (PHB), phenytoin (PHT), or valproic acid (VPA)

ABACAVIR Hypersensitivity



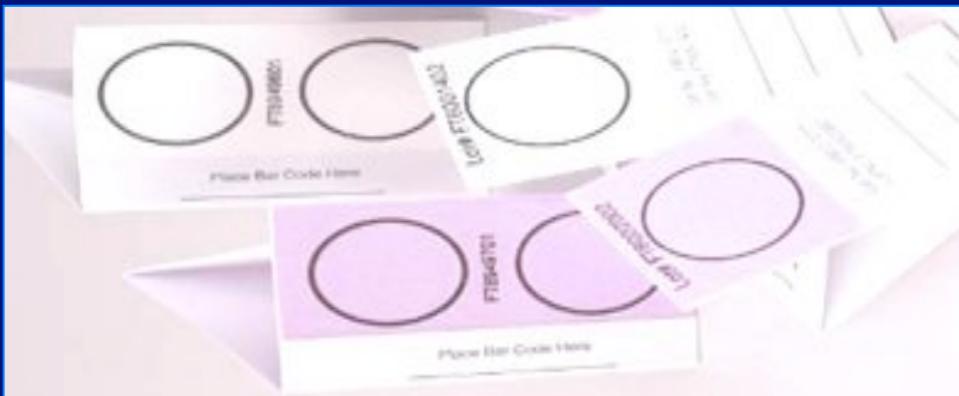
- Approximately 5% of patients in clinical trials
- Onset:
 - symptoms usually appear within first 2 weeks; rare >6wks
 - May occur at any time and worsen during therapy
 - Usually resolve quickly upon discontinuation
- Symptoms:
 - Frequently fever +/- fatigue, or N/V/D, abdominal pain. Rash may or may not be present
 - 20% of patients will also have various respiratory symptoms
 - Multorgan/body system involvement

• Whoosh/poof after unknown latency
• Rash
• Dose or taper

HLA-B*5701
genetic screening
to predict HSR to
Abacavir



Test genetici alla portata di tutti



campioni raccolti su
carta FTA, conservati
a temperatura
ambiente



spediti per posta



analisi



referto

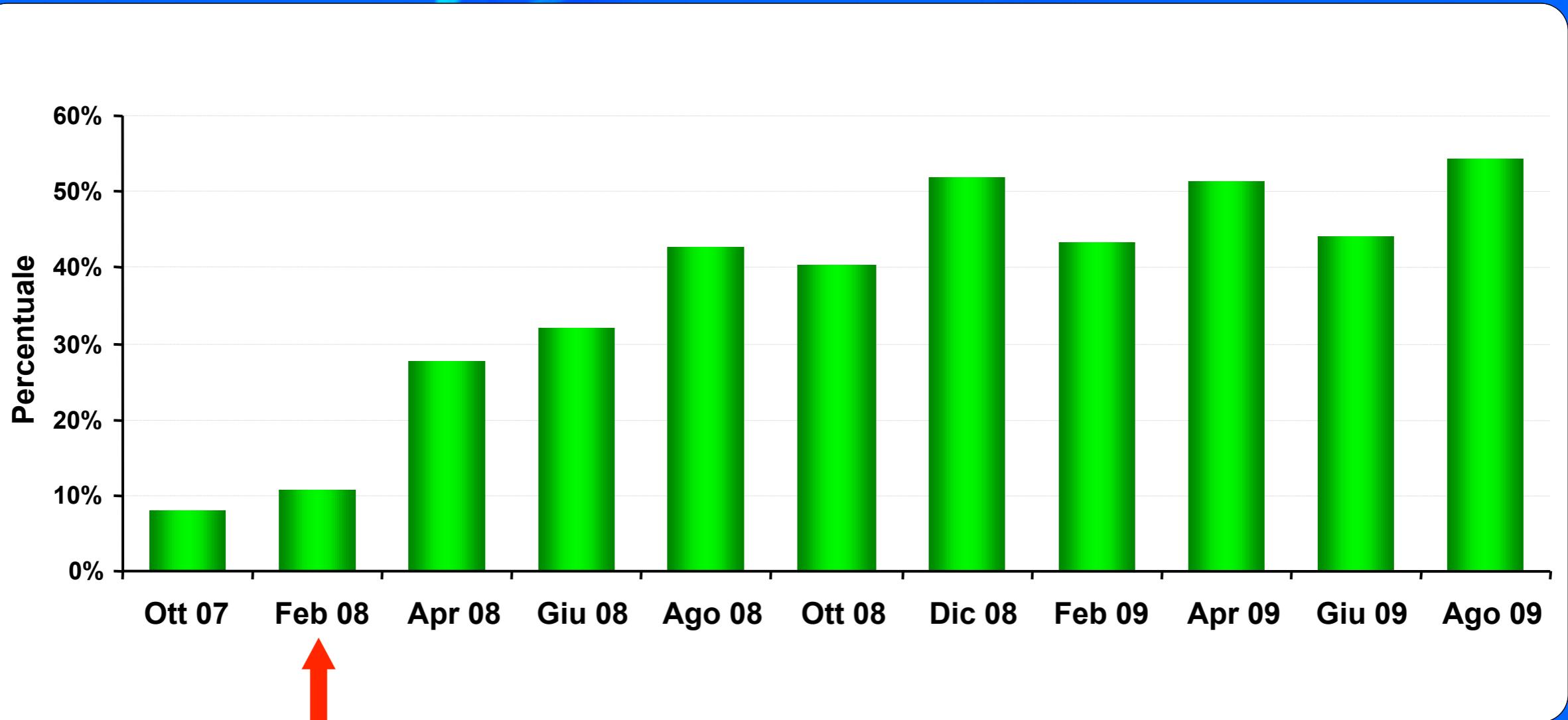
Campioni spediti per posta

EPI109367

*Prospective
epidemiological
study of the
prevalence of HLA-
 B^*5701 in HIV-1
infected patients
Afferents to Tor
Vergata:
29 centers in 20
cities*



Screening HLA-B*5701:



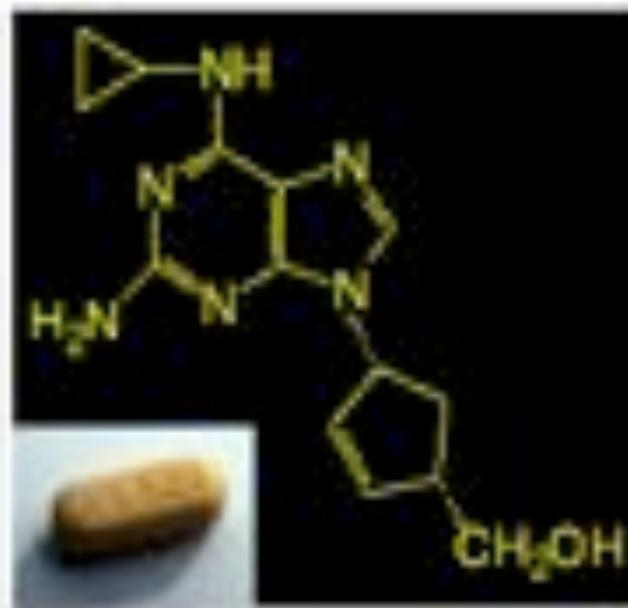
Trend di impiego dello screening per HLA-B*5701 in Italia
(ottobre 2007- agosto 2009)

Abacavir Hypersensitivity: A Paradigm for Translational Pharmacogenetics

MRC

Centre for
Drug Safety Science

Italy
Pretesting 6%
Post testing 0%



Clinical phenotype

Causal chemical

Clinical genotype

Association with
HLA-B*5701

Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity
Dylan A. Hughes¹, F. Javier Vilaplana², Charlotte C. Ward³, Ana Almeida⁴,
El Kevin Park⁵ and Muñoz Pernasquillo⁶

Incidence before and after testing for HLA-B*5701

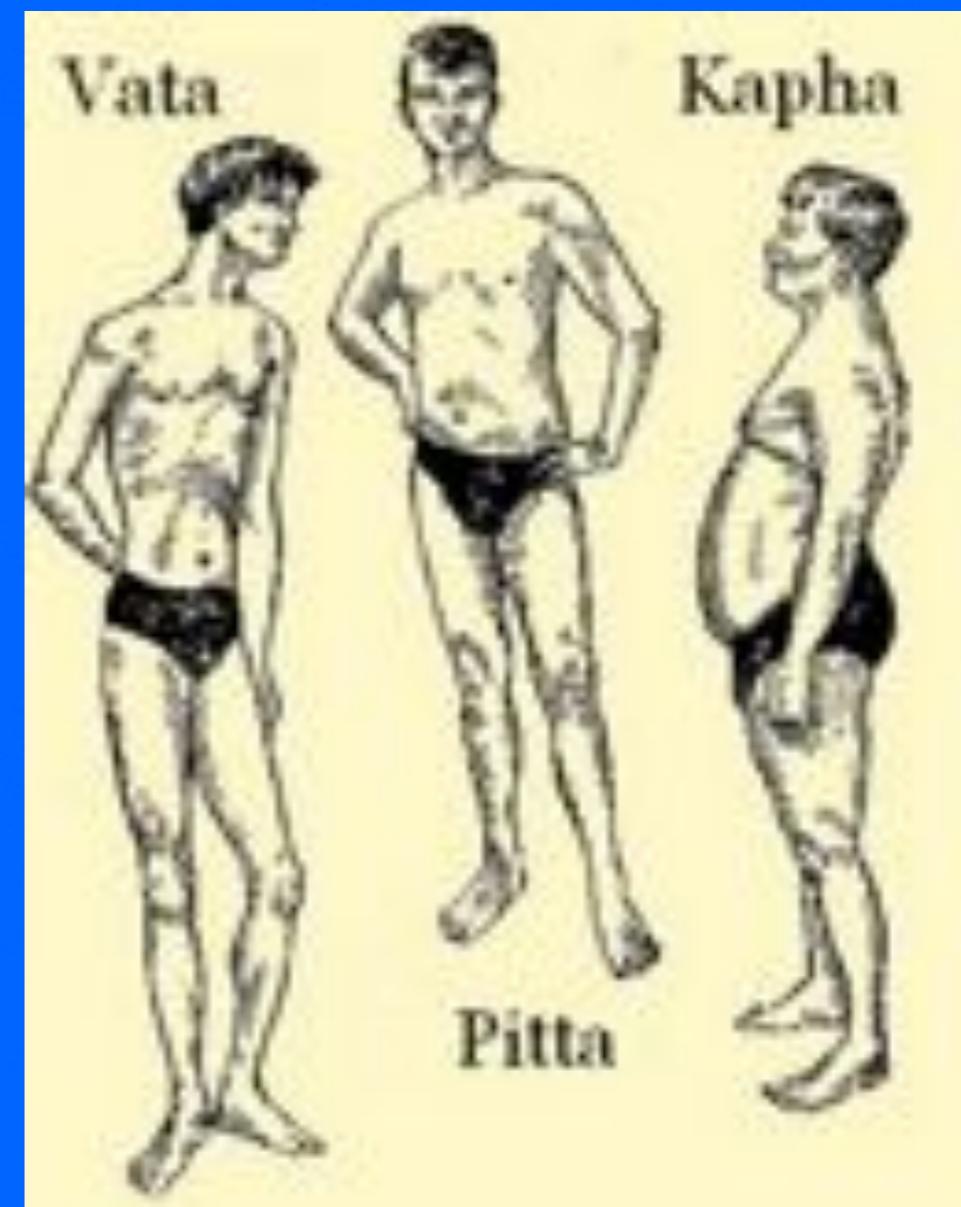
Country	Pre testing	Post testing	Reference
Australia	7%	<1%	Rauch et al, 2006
France	12%	0%	Zucman et al, 2007
UK (London)	7.8%	2%	Waters et al, 2007

Phenotype

- **1. Different Genes/Mutations**
- **2. Different Populations**
- **3. Individual “genometype”**
- **4. Different Environments**

Ayurgenomics

a new way of threading molecular variability for stratified medicine



a causa di siccità, carestie e
scarsità di acqua potabile,
soffrono la fame e la sete, e
dove un agricoltore su 20 si
ammala di podoconiosi

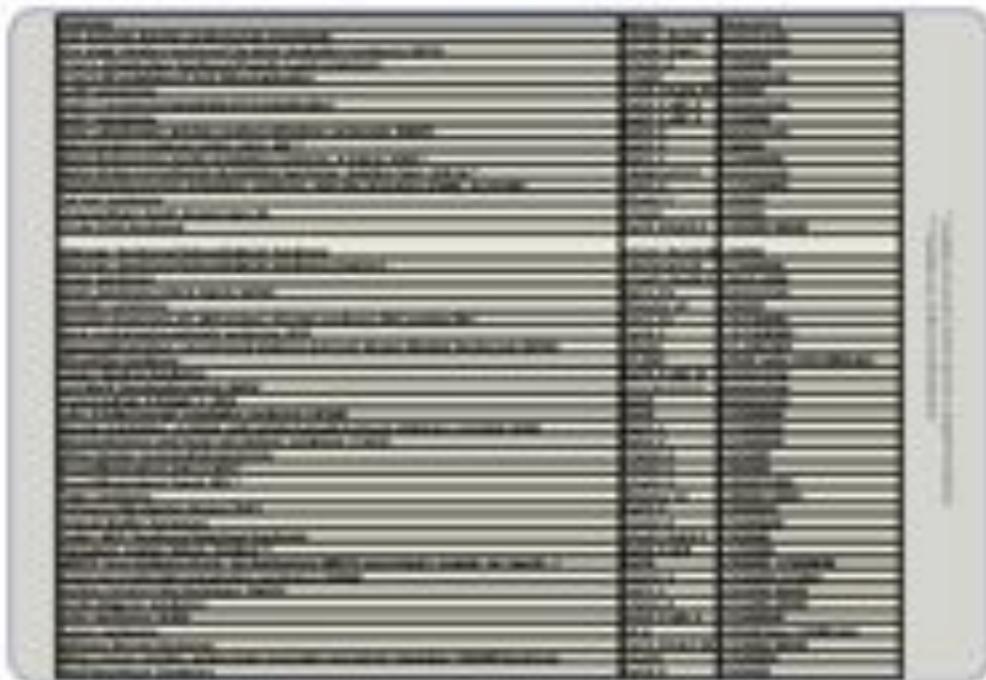


Wolayta



GOLDchip™ Constitutional V3

Elenco patologie del GOLDchip™ Constitutional V3.



Attualmente per l'analisi costituzionale di campioni contenenti ancora quantità di DNA si consiglia una combinazione di questi differenti modelli elettroforesi: **Agarose + gel**.

Se da un lato l'utilità di questa tecnica, è **una larghezza accettabile**, dall'altra maneggiare dei campioni genetici di un livello elevatissimo che introducono errori nella preparazione delle culture e la lettura della macchina elettroforetica, quando la qualità dei presenti non è elevata.

Il nuovo **GOLDchip™** impone un'innovativa tecnologia avanzata in grado di superare questo problema, permettendo di ottenere risultati aggiornati anche da campioni compresi "diffusi" ed in precedenza impossibili con le tradizionali.

Informazioni sul nuovo Agarose densitometri per **Agarose + gel**: www.technogenetics.it

Analisi	N. campioni	Preparazione	Analisi	N. analisi
Constituzionali	2	Agarose	Agarose	2



GOLDchip™ Constitutional

Gain Or Loss Detection Chip V3

Nuovo test array CGH per indagini su malattie genomiche

- ✓ Formato a 4 aree: 2 pazienti per vetrina
- ✓ Minime quantità di campione di partenza
- ✓ Quantità ridotte di reagenti ausiliari
- ✓ Ridotti tempi di ibridazione
- ✓ Semplificazione del protocollo sperimentale
- ✓ Riduzione dei costi





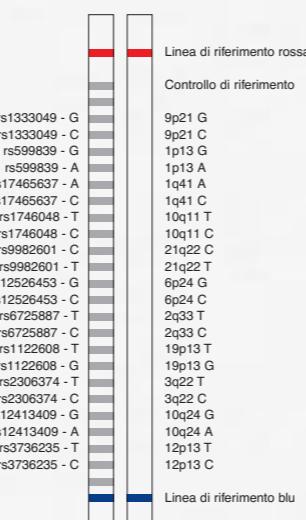
CARDIO KIT-1

Cod. AC097, 25 test

Analisi genetica di 11 dei più importanti polimorfismi associati alla malattia aterosclerotica coronarica

La coronaropatia (CAD) e le sue manifestazioni cliniche, incluso l'infarto del miocardio (MI), sono tra le principali cause di morbilità e mortalità nel mondo occidentale.

Non tutti i casi clinici sono riconducibili ai tradizionali fattori di rischio (età, sesso, ipertensione, diabete mellito, dislipidemie, fumo, etc). In particolare nelle forme "premature" di coronaropatie l'unico fattore di rischio evidente è una storia familiare di malattia cardiovascolare, suggerendo la componente genetica come determinante nella genesi della malattia.



NUCLEAR LASER MEDICINE S.r.l.

Quando i sandali sostituiscono la genetica....

