

Il ruolo della biologia molecolare nella diagnosi e terapia delle malattie cardiovascolari

Serena Mariotti¹, Carlo Capparuccia², Chiara Ripa², Fabiola Olivieri^{1,3}, Rosamaria Lisa¹, Antonio Procopio³, Roberto Antonicelli^{1,2}

¹Laboratorio di Cardiologia Molecolare, INRCA-IRCCS, Ancona, ²U.O. di Cardiologia-UTIC, INRCA-IRCCS, Ancona,

³Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Key words:
Cardiovascular diseases;
Molecular biology.

The aim of this review is to emphasize the role of molecular biology in the diagnosis and therapy of major cardiomyopathies and cardiovascular risk factors. Therefore, we have underlined the genes responsible for or associated with these diseases while highlighting a role in the response to therapy (pharmacogenomics). Cardiovascular diseases and its related risk factors were divided into monogenic and polygenic forms. Monogenic forms are much rarer in clinical practice. However, polygenic forms along with most risk factors are of important clinical interest due to their high frequency in the general population. The added value of genetic testing is to provide an individual risk profile assessed in each patient and not only derived from epidemiological data. The prognosis of patients with the same risk profile, assessed using current clinical and medical history data, is often very different. An accurate prediction of the clinical course of cardiovascular disease in each patient will be the best therapeutic approach (tailored medicine) and will also result in a significant cost reduction for national healthcare systems (effective therapy).

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 730-745)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 25 novembre 2009; nuova stesura il 10 dicembre 2009; accettato il 15 dicembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Antonicelli
U.O. di Cardiologia-UTIC
INRCA-IRCCS
Via della Montagnola, 81
60100 Ancona
E-mail:
r.antonicelli@inrca.it

Introduzione

Attualmente, grazie alla caratterizzazione molecolare, abbiamo a disposizione strumenti per una precoce e più accurata predizione della malattia, tanto che la medicina si sta orientando verso la prevenzione piuttosto che la cura, rafforzando quell'approccio attualmente definito come "medicina predittiva"^{1,2}. Tali metodiche, inoltre, consentiranno al clinico di predire la sensibilità o la resistenza individuale ad uno specifico trattamento farmacologico^{3,4}, e quindi in un prossimo futuro, di prescrivere per ogni singolo individuo il farmaco e la posologia più appropriati. Questa strategia rientra nel complesso panorama della "medicina personalizzata"^{5,6}.

Attualmente le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nel mondo occidentale, pertanto la possibilità di definire con maggiore precisione l'eventuale predisposizione e suscettibilità individuale riveste un'importanza strategica⁷⁻¹⁰. Poiché la pratica clinica ha da sempre dimostrato l'importanza della storia familiare nello sviluppo di malattie cardiovascolari, con le attuali tecnologie disponibili si avrebbe finalmente la possibilità di effettuare *screening* genetici su parenti di primo grado di soggetti che sviluppano malattie coronariche prima dei 55 anni di età per i maschi e dei 65 anni per le femmine¹¹. La Figura 1 riassume schematicamente le diverse possibili applicazioni dei test genetici in car-

diologia: per quanto riguarda le forme monogeniche la genetica svolge un ruolo decisamente importante nell'identificazione precoce di eventi cardiovascolari, potenzialmente fatali. Nelle forme poligeniche, invece, la genetica risulta utile nel definire il grado di predisposizione del singolo individuo, anche se l'apporto di ogni singolo polimorfismo al rischio complessivo di sviluppare la malattia resta basso. Probabilmente un'analisi combinata di più polimorfismi può apportare un contributo maggiore alla stima del rischio complessivo, anche se l'applicazione più promettente dal punto di vista biomedico dei test genetici in relazione alle forme poligeniche di malattie cardiovascolari sembra al momento legata alla farmacogenetica, ossia alla possibilità di poter prevedere l'effetto del farmaco sul paziente, soprattutto nelle fasi iniziali della terapia.

Forme monogeniche

Nell'approccio alla genetica delle malattie cardiovascolari devono essere considerate sia le forme monogeniche, più rare legate all'alterazione di un solo gene, ma spesso potenzialmente gravi, che poligeniche, in cui più varianti genetiche contribuiscono allo sviluppo della malattia.

Patologie quali la sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada, la cardiomiopatia

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Vi sono ormai numerose evidenze di come la diagnostica molecolare e la farmacogenomica rivestano un ruolo sempre più importante nella corretta gestione clinica dei pazienti affetti da numerose cardiopatie. Attualmente in alcune specifiche cardiopatie, i test genetici risultano determinanti per la conferma della diagnosi, specie in quelle ad eziologia monogenica. Diversamente nelle forme poligeniche la validità clinica di questi test genetici sta acquistando rilevanza, soprattutto in relazione alla prognosi.

Questioni aperte. Mentre per le forme monogeniche il valore diagnostico dei test genetici è ben consolidato, per le forme poligeniche e per i fattori di rischio, il ruolo dei test molecolari deve trovare piena validazione clinica. Al momento attuale le informazioni che i test genetici aggiungono ai fattori di rischio tradizionali sono limitate, soprattutto per le malattie cardiovascolari ad eziologia poligenica ed i relativi fattori di rischio. Riteniamo comunque opportuno che la conoscenza delle basi molecolari delle patologie cardiovascolari costituisca un indispensabile ausilio per migliorare la diagnosi, la prognosi e l'approccio terapeutico.

Le ipotesi. Il valore aggiunto dei test genetici nella diagnosi, prognosi e terapia delle principali patologie cardiovascolari è quello di poter definire un profilo di rischio individuale valutato in maniera oggettiva sul singolo paziente e non dedotto esclusivamente da dati epidemiologici. La prognosi di soggetti con lo stesso profilo di rischio, valutato con gli attuali dati clinico-anamnestici, spesso risulta molto diversa. Poter prevedere con buona approssimazione il più probabile decorso clinico della malattia cardiovascolare in ciascun paziente consentirebbe un indubbio miglior approccio terapeutico (medicina personalizzata) ed una riduzione in termini di spesa sanitaria nazionale (una cura più efficace). La conoscenza pertanto delle attuali opportunità diagnostico-terapeutiche e soprattutto la "visione" di quello che già sta dietro l'angolo diventerà indispensabile nel bagaglio culturale del cardiologo del terzo millennio.

ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica o la cardiomiopatia dilatativa, sono esempi ben noti di patologie monogeniche, ovvero quelle patologie in cui è sufficiente l'alterazione di un singolo gene per determinare l'insorgenza dei segni e dei sintomi della malattia. È tuttavia fondamentale ricordare che le forme monogeniche sono determinate da mutazioni di singoli geni, mentre le forme poligeniche, molto più diffuse, soprattutto nella popolazione anziana, sono probabilmente determinate da varianti polimorfiche presenti in numerosi geni. A questo punto è utile ricordare che per mutazione si intende una variazione della sequenza di basi azotate del DNA, che può interessare una singola base o una porzione di cromosoma, che si presenta con una frequenza inferiore all'1% nella popolazione generale. Il polimorfismo genetico è definito invece dalla presenza, in una stessa popolazione, di due o più varianti alleliche dello stesso locus, con una frequenza della variante più rara comunque superiore all'1%.

Le varianti polimorfiche predisponenti lo sviluppo della patologia, a differenza delle mutazioni, possono essere presenti in un'ampia parte della popolazione^{12,13}. Ne consegue perciò che, per quanto riguarda le forme monogeniche, la genetica permette di fare una diagnosi certa di malattia, sulla base del genotipo del paziente; diversamente per le forme poligeniche, la genetica consente di delineare un profilo personalizzato di rischio (Tabella 1)¹⁴⁻²⁴.

Le malattie aritmogene a trasmissione genetica costituiscono un gruppo di cardiopatie il cui comune denominatore è il carattere eredo-familiare e l'instabilità elettrica ventricolare che può portare a morte improvvisa specialmente in età giovanile. Si distinguono malattie ereditarie aritmogene "strutturali" e "primariamente elettriche". Il primo gruppo include: cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa familiare, cardiopatia aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopatie restrittive e non compattazione isolata del ventricolo sinistro. Il secondo

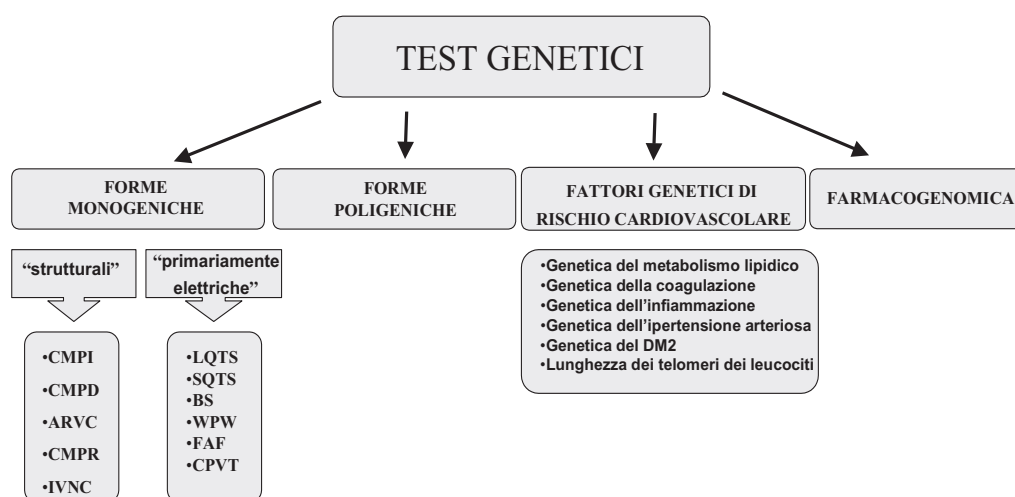


Figura 1. Schema riassuntivo delle varie applicazioni della genetica in campo cardiovascolare.

ARVC = cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; BS = sindrome di Brugada; CMPD = cardiomiopatia dilatativa; CMPI = cardiomiopatia ipertrofica familiare; CMPR = cardiomiopatie restrittive; CPVT = tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; DM2 = diabete mellito di tipo 2; FAF = fibrillazione atriale familiare; IVNC = non compattazione isolata del ventricolo sinistro; LQTS = sindrome del QT lungo; SQTS = sindrome del QT breve; WPW = Wolff-Parkinson-White.

Tabella 1. Forme monogeniche. Elenco dei geni e le relative proteine codificate, le cui mutazioni sono associate all'insorgenza di malattie cardiovascolari ad eziologia monogenica: malattie strutturali e "primariamente elettriche".

Gene	Proteina codificata (strutture sarcomeriche)	Localizzazione cromosomica	OMIM	Rif. bibliografici
MALATTIE STRUTTURALI				
<i>Cardiomiopatia ipertrofica familiare</i>				14
MYH7	Catena pesante β -miosina	14q11.2-13	160760	
MYBPC3	Proteina C legante la miosina	11p11.2	600958	
TNNT2	Troponina cardiaca T	1q32	191045	
<i>Cardiomiopatia dilatativa</i>				15,16
MYH7	Catena pesante β -miosina	14q11.2-13	160760	
MYBPC3	Proteina C legante la miosina	11p11.2	600958	
TNNT2	Troponina cardiaca T	1q32	191045	
TPM1	α -tropomiosina	15q22.1	191010	
TNNI3	Troponina cardiaca I	19q13.4	191044	
TNNC1	Troponina cardiaca C	3p21.3-p14.3	191040	
MYH6	Catena pesante α -miosina	14q12	160710	
ACTC	Actina cardiaca	15q11	102540	
DMD	Distrofina	Xp21	300377	
DTNA	α -distrobrevina	18q12.1-q12.2	601239	
SGCD	δ -sarcoglicano	5q33-34	601411	
SGCB	β -sarcoglicano	4q12	600900	
DES	Desmina	2q35	125660	
LMNA	Laminina A/C	1q11-q23	150330	
TMPO	Timopoietina	12q22	188380	
SCN5A	Canale sodio	3p22-p25	600163	
ABCC9	ATP-binding cassette, subfamily C, member 9	12p12.1	601439	
PLN	Fosfolambano	6q22.1	172405	
TAZ/G4.5	Tafazzina	Xq28	300394	
MTTH	tRNA mitocondriale	mtDNA	603550	
EYA4	Epicardina	6q23-q24, 6q23	603550	
DSP	Desmoplachina	6q24	125647	
LMPA2	Proteina 2 di membrana associata al lisosoma	Xq24	309060	
<i>Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro</i>				17
DSP	Desmoplachina	6q24	125647	
PKP2	Placofilina	12q11	602861	
DSG2	Desmogleina-2	18q12	125671	
RYR2	Recettore cardiaco della rianodina	1q42-q43	180902	
<i>Cardiomiopatie restrittive</i>				18
DES	Desmina	2q35	125660	
TNNI3	Troponina I	19q13.4	191044	
<i>Non compattazione isolata del ventricolo sinistro</i>				19
LDB3/ZASP	Cipher/Limb domain binding protein 3	10q22.3-q23.2	605906	
TAZ o G4.5	Tafazzina	Xq28	300394	
DTNA	α -distrobrevina	18q12	601239	
SOX6	Fattore di trascrizione	11p15	607257	
CANALOPATIE O MALATTIE ARITMOGENE PRIMARIAMENTE ELETTRICHE				
<i>Sindrome del QT lungo</i>				17
KCNQ1/KVLQT1 (LQT1)	Subunità α della proteina canale potassio Iks	11p15.5	192500	
HERG/KCNH2 (LQT2)	Subunità α della proteina canale del potassio Ikr	7q35-36	152427	
SCN5A (LQT3)	Subunità α della proteina canale del sodio I _{Na}	3p21-p24	603830	
ANKB (LQT4)	Anchirina β	4q25-q27	600919	
KCNE1/MinK (LQT5)	Subunità β dell'Iks	21q22.1	176261	
KNCE2/MiRP1 (LQT6)	Subunità β dell'Ikr	21q22.1	603796	
KCNJ2 (LQT7)	Subunità α della proteina Kir 2.1	17q23	170390	
CACNA1C (LQT8)	Subunità α del Ca _{av} 1.2	12p13.3	601005	
CAV3 (LQT9)	Caveolina 3	3p25	611818	
SCN4B (LQT10)	Subunità β 4 della proteina canale del sodio I _{Na}	11q23	611819	
KCNQ1 (LQT11 o s. JLN I)	Subunità α della proteina canale Iks	12p15.5	611820	
KCNE1 (LQT12 o s. JLN II)	Subunità β della proteina canale Iks	21q22.1	612955	
<i>Sindrome del QT breve</i>				20
KCNH2 (SQT1)	Proteine canale di membrana	7q35-q36	609620	
KCNQ1 (SQT2)	Subunità α della proteina canale Iks	11p15.5	609622	
KCNJ2 (SQT3)	Subunità α della proteina Kir 2.1	17q23.1-q24.2	609621	

(continua)

(segue) **Tabella 1.** Forme monogeniche. Elenco dei geni e le relative proteine codificate, le cui mutazioni sono associate all'insorgenza di malattie cardiovascolari ad eziologia monogenica: malattie strutturali e "primariamente elettriche".

Gene	Proteina codificata (strutture sarcomeriche)	Localizzazione cromosomica	OMIM	Rif. bibliografici
<i>Sindrome di Brugada</i>				21
SCN5A	Proteina canale del sodio	3p21	601144	
GPDI-L	Glicerol-fosfato deidrogenasi 1-simile	3p22.3	611777	
CACNA1C	Subunità α -1C del canale calcio voltaggio-dipendente di tipo L	12p13.3	611875	
CACNB2	Subunità 2β del canale calcio voltaggio-dipendente di tipo L	10p12	600003	
<i>Sindrome di Wolff-Parkinson-White</i>				22
PRKAG2	Subunità regolatoria γ 2 della proteinchinasi AMP-attivata (AMPK)	7q36	194200	
<i>Fibrillazione atriale familiare</i>				23
KCNQ1	Subunità dei canali del potassio nei miociti atriali	11p15.5	607554	
KCNE2	Subunità accessoria dei canali del potassio	21q22.1	603796	
KCNJ2	Subunità accessoria dei canali del potassio	17q23.1-q24.2	600681	
NNPA	Precursore del polipeptide natriuretico atriale A	1p36-p35	612201	
KCNA5	Canale del potassio Kv 1.5 nelle cellule delle camere atriali del cuore	12p13	612240	
<i>Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica</i>				24
hRyR2	Recettore rianodinico di tipo 2	1q42-q43	604772	
CASQ2	Calsequestrina	1p13.3	611938	

comprende una serie di malattie primariamente elettriche, dette anche "canalopatie", risultanti da una disfunzione geneticamente determinata dei canali ionici della membrana cellulare o di proteine coinvolte nell'omeostasi del calcio intracellulare, e responsabili di arresto cardiaco in assenza di alterazioni cardiache strutturali clinicamente dimostrabili.

Malattie aritmogene strutturali

- La *cardiomiopatia ipertrofica familiare* è una malattia primitiva del miocardio, caratterizzata morfologicamente da ipertrofia del ventricolo sinistro, che può rimanere asintomatica per tutta la vita o manifestarsi in età infantile, con sintomatologia variabile fino a sincopi che possono limitare lo svolgimento delle regolari attività quotidiane. La familiarità viene riconosciuta nel 70% dei casi di cardiomiopatia ipertrofica familiare e generalmente presenta un'ereditarietà di tipo autosomico dominante, cioè il cardiologo deve sapere che la probabilità di trasmettere alla prole il gene mutato è del 50%. Nei casi familiari fino ad oggi sono state identificate più di 300 mutazioni su 12 geni diversi che codificano per le proteine del sarcomero.
- La *cardiomiopatia dilatativa* è una malattia del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione ed alterata contrattilità del ventricolo sinistro o entrambi i ventricoli. La cardiomiopatia dilatativa è una malattia clinicamente eterogenea, che comprende forme idiopatiche, geneticamente determinate (in maniera sporadica o con trasmissione familiare) e forme secondarie ad altre patologie. Le forme familiari, in genere, derivano da mutazioni di geni che codificano per proteine del citoscheletro e del sarcomero. A livello genetico, infatti, la cardiomiopatia dilatativa è una malattia complessa, poiché rappresenta uno spettro di disordini, e numerosi sono i geni e le mutazioni coinvolte nella patogenesi. Inoltre a rendere ancora più complesso il quadro genetico sono le diverse modalità di trasmissione ereditaria, anche se la trasmissione autosomica dominante conta l'85% degli eventi. Pertanto non esistono ancora test genetici di uso routinario, ma è la clinica a dover gui-

dare la ricerca di geni specifici. Tuttavia lo *screening* genetico dei familiari è fondamentale per l'identificazione della malattia in fase asintomatica e per la scelta delle strategie terapeutiche in questa fase precoce.

- La *cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro* (o *sindrome di Nul*) è un tipo di cardiomiopatia non ischemica che coinvolge principalmente il ventricolo destro, generalmente trasmessa come carattere autosomico dominante ad espressività variabile. Costituisce una causa riconosciuta di morte improvvisa nei giovani, soprattutto atleti, e l'età media della diagnosi è tra i 25 e i 37 anni. Sono state identificate numerose mutazioni a carico di geni differenti, ma i geni che vengono più frequentemente associati alla malattia (circa il 50% dei casi) sono quelli codificanti per le proteine coinvolte nella formazione dei desmosomi, strutture di connessione intracellulare.

- Le *cardiomiopatie restrittive* sono le cardiomiopatie più rare, caratterizzate da riempimento ventricolare di tipo restrittivo, ridotto volume diastolico dei ventricoli in presenza di funzione sistolica conservata. Questa condizione risulta da un aumento della rigidità dell'endocardio, del subendocardio e del miocardio con aumento delle pressioni diastoliche endoventricolari. Le cardiomiopatie restrittive in genere comprendono forme primitive, secondarie infiltrative, secondarie da accumulo e forme idiopatiche. Solo in una minoranza delle forme idiopatiche in cui si riconosce una familiarità risulta pertanto utile uno *screening* genetico per le mutazioni a carico dei geni per la desmina e per la troponina I.

- La *non compattazione isolata del ventricolo sinistro* è una rara cardiomiopatia che in alcuni casi può presentare prognosi severa. Generalmente si riscontra principalmente in età pediatrica, poiché si ritiene sia dovuta ad un arresto della compattazione intrauterina delle fibre miocardiche in assenza di qualsiasi altra patologia strutturale cardiaca. La maggior parte delle forme familiari di non compattazione isolata del ventricolo sinistro segue un *pattern* autosomico dominante e colpiscono soprattutto i membri di sesso maschile; ma esistono anche forme recessive, *X-linked* od a trasmissione mitocondriale.

Malattie aritmogene primariamente elettriche o canalopatie

È ormai noto che mutazioni geniche a carico dei canali ionici cardiaci possono alterare l'equilibrio delle correnti del potenziale d'azione, innescando tachiaritmie ventricolari letali, in particolare:

- la *sindrome del QT lungo* è una malattia genetica trasmessa come carattere autosomico dominante, dovuta a più di 500 mutazioni su almeno 10 geni, tutti codificanti per canali ionici responsabili del controllo dell'attività elettrica delle cellule cardiache. Le sindromi del QT lungo comprendono una forma comune autosomica dominante (sindrome Romano-Ward) e una autosomica recessiva associata a sordità (sindrome di Jervell e Lange-Nielsen);
- la *sindrome del QT breve* è una malattia caratterizzata prevalentemente da un intervallo QT breve nell'ECG. Gli individui affetti lamentano frequentemente palpitazioni e possono avere sincopi ed andare incontro a morte improvvisa. A causa dell'ereditarietà a carattere autosomico dominante, la maggior parte dei soggetti avrà una storia in famiglia di morte improvvisa in età giovanile (anche in infanzia), palpitazioni, o fibrillazione atriale;
- la *sindrome di Brugada*, come le sindromi del QT lungo, è annoverata tra le malattie elettriche primitive del cuore. Tale sindrome si manifesta con sincopi e morte cardiaca improvvisa in soggetti di giovane età, in assenza di anomalie strutturali del cuore. La distribuzione degli individui affetti all'interno delle famiglie evidenzia una modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante. Nel 20% dei soggetti affetti da sindrome di Brugada sono state riscontrate mutazioni nel gene SCN5A e polimorfismi a livello del suo promotore. Questo gene codifica per la proteina canale del sodio che gioca il ruolo più importante nel determinare la fase 0 del potenziale cardiaco (depolarizzazione), controllando uno step cruciale nell'attivazione elettrica del cuore;
- la *sindrome di Wolff-Parkinson-White* è una malattia da anomala conduzione cardiaca; caratterizzata dalla presenza di uno o più fasci atrioventricolari accessori, che può dare origine ad episodi di tachicardia sporadica. Questa sindrome colpisce soprattutto soggetti maschi (70% dei casi) in giovane età ed ha un'incidenza stimata intorno a 1/450;
- la *fibrillazione atriale familiare* è una malattia ereditaria autosomica dominante, geneticamente eterogenea, associata a mutazioni in numerosi geni;
- la *tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica* è sempre stata considerata una patologia estremamente rara, anche se in realtà, molto probabilmente, è ancora sottodiagnosticata, proprio per le problematiche legate alla sua individuazione. È importante, infatti, sottolineare come, i pazienti affetti da questa patologia presentino un ECG a riposo normale, senza cioè alcuna alterazione che possa suggerire la presenza della malattia. Solo durante l'esercizio fisico o in presenza di uno stress emotivo acuto la malattia si può manifestare con aritmie cardiache anche gravi che possono provocare sincope od arresto cardiaco.

Genetica dei fattori di rischio cardiovascolare

Evidenze accumulate negli ultimi decenni dimostrano che le malattie cardiovascolari aterosclerotiche (malattie coronariche e malattie arteriose periferiche) hanno una distri-

buzione familiare, a conferma di una forte componente genetica nella loro patogenesi.

Lo sviluppo dell'aterosclerosi è un processo complesso che origina dalla sinergia di più fattori di rischio. Il processo aterosclerotico coinvolge numerose vie metaboliche, fra le quali quelle del metabolismo lipidico^{25,26}, della coagulazione²⁷ e dell'infiammazione²⁸, pertanto alterazioni di geni implicati in queste vie costituiscono spesso fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. La diagnosi molecolare potrebbe permettere, attraverso l'analisi delle varianti geniche associate ad un aumentato rischio di insorgenza delle patologie cardiovascolari, di attribuire un profilo di rischio individuale. In questo ambito l'analisi di un *pattern* di geni per quelli che sono i più comuni fattori di rischio tipicamente poligenici (ipertensione, diabete mellito di tipo 2, ecc.) può apportare un interessante contributo non solo e non tanto diagnostico, ma soprattutto prognostico (Tabella 2)^{24,29-78}.

Dislipidemie

Il riscontro di elevati livelli di colesterolemia rappresenta uno dei fattori di rischio cardiovascolare più diffusi nella popolazione. La maggior parte è da ritenersi di natura poligenica, una minoranza riconosce una più definita componente ereditaria tra cui, l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare complessa e la deficienza familiare di HDL.

- L'*ipercolesterolemia familiare* è la forma di ipercolesterolemia ereditaria più comune e potenzialmente severa, in cui la quantità di colesterolo nel sangue, soprattutto sotto forma di LDL, può aumentare fino a 650-1000 mg/dl. La genetica molecolare risulta essenziale per una corretta diagnosi. Lo *screening* delle mutazioni con potere diagnostico interessa un pannello definito di geni^{29,30,79,80}.
- L'*iperlipidemia familiare complessa* è una forma di iperlipidemia familiare con un'incidenza del 2-5%. Viene ereditata con modalità dominante, manifestandosi in più persone all'interno di una famiglia, ed è frequentemente associata a casi di malattia cardiovascolare prematura. A causa della sua natura poligenica è impossibile definire il gene maggiormente responsabile della patogenesi. I test genetici si orientano in questi casi verso l'analisi di una serie di geni, elencati in Tabella 2, i cui polimorfismi sono utili non solo per individuare la predisposizione a sviluppare un profilo lipemico alterato, ma anche per predire l'eventuale risposta a terapie ipolipemizzanti^{32,33,35,36,81-86}.
- Nella *deficienza familiare di HDL*, poiché i livelli plasmatici di HDL risultano inversamente correlati con il rischio cardiovascolare, i difetti ereditari che causano una diminuzione dei livelli di HDL, sebbene rari, sono da considerarsi clinicamente importanti. In questi casi i test di genetica molecolare possono avere una valenza diagnostica. Lo *screening* delle mutazioni con potere diagnostico interessa un pannello ben definito di geni⁸⁷.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Da un punto di vista genetico si distinguono rare forme monogeniche e forme poligeniche più comuni.

Studi condotti su famiglie affette da gravi forme di ipertensione arteriosa hanno consentito l'identificazione

Tabella 2. Genetica dei fattori di rischio cardiovascolare. Geni e relative proteine codificate, coinvolte in quei processi metabolici che concorrono allo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, le cui varianti geniche si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cromosomica	OMIM	Variante genica	Rif. bibliografici
METABOLISMO LIPIDICO					
<i>Ipercolesterolemia familiare</i>					
LDLR	Recettore dell'LDL	19p13.2	606945	~700	29
APOB	Apolipoproteina B	2p24	144010	R3500Q	24
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	1p34.1-p32	607786	Ser127Arg	30
<i>Iperlipidemia familiare complessa</i>					
APOC3	Apolipoproteina C3	11q23	107720	T3175G T3206G	31
CETP	Cholesteryl-ester-transfer protein	16q21	607322	G279A	32
APOA5	Apolipoproteina A5	11q23	606368	G1533A G553T C55Y Ser-Trp 19 Gln-Term 139 Gln-Term 148 Gly-Cys 185 -43 G-A	33
APOE	Apolipoproteina E	19q13.2	107741	Cys112Arg e Arg158Cys	34
SREBP-2	Sterol-regulatory element-binding protein-2	22q13	600481	Gly595Ala	35
SCAP	SREBP cleavage-activating protein	3p21.31	601510	796I/V	35
USF1	Fattori di regolazione	1q22-q23	602491	rs3737787 rs2073658	36
<i>Deficienza familiare di HDL</i>					
ABCA1	ATP-binding cassette, subfamily A, member 1	9q22-q31	600046	3-BP DEL ASP1099TYR PHE2009SER 4-BP DEL 3787CGCC	37
LCAT	Glicoproteina associata alle HDL	16q22.1	606967	1-BP INS, EX1 LEU209PRO ASN131ASP	38
IPERTENSIONE ARTERIOSA					
<i>Riassorbimento salino</i>					
WNK1	Serine/threonine-protein kinase WNK1	12p13	605232	41-KB DEL, IVS1 22-KB DEL, IVS1 1-BP DEL, 594 1-BP INS, 918 GLN315TER 1 BP DEL, 947C- ARG290TER 1-BP INS, 1134T GLN73TER 1-BP DEL, 1584AG	39
WNK4	Serine/threonine-protein kinase WNK4	17q21-q22	601844	GLN565GLU GLU562LYS ASP564ALA ARG1185CYS	40
SLC12A3	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporter) member 3	16q13	600968	LEU850PRO CYS421ARG ARG209TRP IVS15AS, G-T, -1 ARG655HIS ARG653LEU IVS23DS, G-T, +1 PRO349LEU 3-BP DEL GLY630VAL LEU623PRO THR163MET ARG871HIS 2-BP DEL, 2881AG	41

(continua)

(segue) **Tabella 2.** Genetica dei fattori di rischio cardiovascolare. Geni e relative proteine codificate, coinvolte in quei processi metabolici che concorrono allo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, le cui varianti geniche si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cromosomica	OMIM	Variante genica	Rif. bibliografici
SLC12A1	Solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporter) member 1	15q15-q21.1	600839	ASP648ASN VAL272PHE TRP625TER	41
KCNJ11	Potassium channel inwardly rectifying subfamily J member 11	11p15.1	600937	Glu23Lys	41
CLCNKB	Chloride channel kidney B	1p36	602023	PRO124LEU ALA204THR ARG438CYS ALA349ASP TYR432HIS IVS7, A-G, -2 TRP610TER IVS2AS, G-C, -1	41
<i>Recettori adrenergici</i>					
ADRB1	Recettore adrenergico β 1	10q24-q26	109630	Arg389Gly	42
ADRA2B	β 2-adrenoreceptor agonist	5q32-q34	109690	Ins>Del Codon 299 Arg16Gly Gln27Glu	43
<i>Aldosterone</i>					
CYP11B2	Aldosterone sintetasi	8q21	124080	-344C-T	44
<i>Enzima di conversione dell'angiotensina</i>					
ACE	Enzima di conversione dell'angiotensina	17q23	106180	16 I/D -240 A/T	45
<i>Metabolismo dell'ossido nitrico</i>					
NOS3	Enzima deputato alla sintesi dell'ossido nitrico	7q36	163729	-786 T>C Glu298Asp VNTR introne 4	46
COAGULAZIONE					
F5	Fattore V, cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina	1q23	612309	R306T G1691A H1299R Y1702C	47
Protrombina	Fattore II della coagulazione	11p11-q12	176930	G20210A	48
GJA4	Connexina 37 (CX37)	11p35.1	121012	-1930C/T C1019T I1297D Pro319Ser	49
PAI-1	Inibitore dell'attivatore del plasminogeno	7q21.3-q22	173360	-675 (4G/5G) -668 (4G/5G) Tyr243Cys	50,51
HFE	Proteina di membrana coinvolta nell'assorbimento del ferro	6p21.3, 20p12	235200	C282Y	52
MTHFR	Metilene-tetraidrofolato-reduttasi	1p36.3	607093	C677T 983A-G 1027T-G 1084C-T 1711C-T 1298A-C 222A-V	53
CBS	Cistationina β -sintetasi	1q43	236200	C699T T1080C I278T G307S	54
MTR	Metionina sintetasi reduttasi	1q43	156570	A2756G D919G	55
RISPOSTA INFIAMMATORIA					
AACT	α 1-antichimotripsina	14q32.1	107280	MET389VAL	56
IL-6	Interleuchina-6	7p21	147620	-174>C	57

(continua)

(segue) **Tabella 2.** Genetica dei fattori di rischio cardiovascolare. Geni e relative proteine codificate, coinvolte in quei processi metabolici che concorrono allo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, le cui varianti geniche si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cromosomica	OMIM	Variante genica	Rif. bibliografici
IL-10	Interleuchina-10	1q31-q32	124092	-1082A/A	58
TNF α	Fattore di necrosi tumorale- α	6p21.3	191160	-308 G-A	59
VEGF	Fattore di crescita vascolare endoteliale	6p12	192240	936C/T	60
DIABETE MELLITO DI TIPO 2					
<i>Forme monogeniche</i>					
MTTL1 (maternally inherited diabetes with deafness)	Transfer RNA mitochondrial leucine 1	mtDNA	520000	3243A-G 3271T-C 3256C-T	61
MTTE	Transfer RNA mitochondrial glutamic acid	mtDNA	520000	14709T-C	62
MTTK	Transfer RNA mitochondrial lysine	mtDNA	520000	8296A-G	63
HNF-4 α MODY1	Fattore epatocitico nucleare 4 α	20q12-q13.1	125850	GLN268TER ARG154TER ARG127TRP Phe75fsdelT -2 DEL A MET364ARG	64
GCK MODY2	Glucocinasi	7p15-p13	138079	GLU279TER THR228MET GLY261ARG GLY299ARG SER131PRO GLU265TER ALA378THR	65
HNF-1 α MODY3	Fattore epatocitico nucleare 1 α	12q24.2	600496	PRO447LEU P291fsinsC G292fsdelG TYR122CYS -58A>C THR620ILE -119delG PRO112LEU ARG131TRP T196fsdelCCAA IVS3-1G-A IVS3-1G-A ALA276ASP S445fsdelAG SER531THR GLY92ASP 66	66
IPF-1 MODY4	Fattore promotore insulinico 1	13q12.1	606392	1-BP DEL, FS123TER GLU224LYS	67
TCF2 MODY5	Hepatic transcription factor-2	17cen-q21.3.	137920	R165H 46delC	68
NEUROD1 MODY6	Neurogenic differentiation 1	2q32	606394	ARG111LEU 206+C	69
KLF11 MODY7	TGF- β -inducible member of the Sp1/KLF family of transcription factors	2p25	610508	A349S T220M	70
CEL MODY8	Carboxyl-ester lipase	9q34	609812	1-BP DEL, 1686T 1-BP DEL, 1785C	71
PAX4 MODY9	Paired box gene 4	7q32	612225	R164W 1G-A transition in intron 7	72
<i>72 Forme poligeniche</i>					
CAPN10	Funzionalità delle cellule β pancreatiche	2q37.3	605286	SNP43/19/63	73,74
ABCC8	ATP-binding cassette, subfamily C	11p15.1	600509	C/T esone 18 T/C esone 16 A/G esone 31	75
KCNJ11	Potassium channel inwardly rectifying subfamily J member	11 11p15.1	600937	Glu 23 Lys	75

(continua)

(segue) **Tabella 2.** Genetica dei fattori di rischio cardiovascolare. Geni e relative proteine codificate, coinvolte in quei processi metabolici che concorrono allo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, le cui varianti geniche si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cromosomica	OMIM	Variante genica	Rif. bibliografici
GCK	Glucocinasi	7p15-p13	125853	Microsatellite in 3' end of gene	75
INS	Insulina	11p15.5	125852	-23 HphI/VNTR	76
PPAR γ	Resistenza insulinica	3p25	125853	Pro12Ala	75
ADRB2	Recettore adrenergico β 2	5q32-q34	109690	Gly16Arg, Gln27Glu e Trp64Arg	77
FXN	Frataxina	9q13	606829	GAA repeat	75
LEPR	Leptin receptor	1p31	601007	3' UTR 5 bp ins	75
LPL	Lipoprotein lipase	7q31.3	164160	Pvu II	75
IRS-1	Insulin receptor substrate 1	2q36	125853	Gly972Arg	75
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2	10q25.3	125853	rs7901695	75
GCGR	Glucagon receptor	17q25	138033	G40S	76
PPARGC1	PPAR γ coactivator 1	4p15.1	604517	Ser482	78

di mutazioni responsabili dell'alterazione del riassorbimento salino a livello renale, fornendo le basi molecolari per la comprensione della patogenesi di queste condizioni^{43,88}. Mutazioni di geni che regolano il riassorbimento salino sono la causa di alcune sindromi, quali Liddle's, Gitelman's e Bartter's, caratterizzate da ipertensione arteriosa ad esordio precoce.

Per quanto concerne le forme poligeniche, numerosi geni sono stati associati alla comparsa di ipertensione arteriosa. I recettori adrenergici, ad esempio, giocano un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna, nelle funzioni cardiovascolari e nel metabolismo lipidico. I geni che codificano per questi recettori sono altamente polimorfici e sebbene questi polimorfismi non sembrano avere un ruolo causale diretto per le malattie cardiovascolari, hanno comunque un importante impatto nell'evoluzione di esse e nella risposta ai farmaci adrenergici e betabloccanti^{89,90}. Anche geni coinvolti nel metabolismo dell'aldosterone e dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati trovati associati all'ipertensione arteriosa^{42,77}.

L'ossido nitrico, infine, esercita un importante ruolo protettivo dell'endotelio vasale, producendo vasodilatazione, regolando il flusso sanguigno e la pressione arteriosa, e conferendo trombo-resistenza, perciò varianti geniche che ne causano una ridotta sintesi rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare⁹¹⁻⁹³. L'enzima che sintetizza l'ossido nitrico è uno dei *target* terapeutici delle statine.

Disturbi della coagulazione

La normale emostasi sanguigna viene garantita da un delicato equilibrio tra processi protrombotici e antitrombotici, mediati da componenti cellulari, proteine solubili del plasma e fattori di derivazione endoteliale. Alterazioni geniche che compromettono la produzione, attività, biodisponibilità e metabolismo di specifici fattori possono modificare l'equilibrio fisiologico a favore della trombosi e predisporre ad eventi tromboembolici e aterotrombotici^{48,94,95}.

Inoltre, poiché la coagulazione gioca un ruolo importante nell'eziopatogenesi delle malattie cardiovascolari,

l'uso di farmaci anticoagulanti fa parte della prassi clinica per il trattamento di queste malattie. Tuttavia, la risposta a questi farmaci presenta una forte variabilità interindividuale causata dalla presenza di polimorfismi nei geni codificanti i principali fattori della cascata coagulativa. Si comprende, quindi, l'importanza dello studio dei fattori della coagulazione da un punto di vista genetico^{96,97}.

Alterata risposta infiammatoria

L'aterosclerosi è per definizione una malattia infiammatoria cronica delle arterie di grande e medio calibro; è ovvio, perciò, che le molecole infiammatorie giocano un ruolo fondamentale nella sua patogenesi. È già stato dimostrato, infatti, che nei pazienti con infarto del miocardio la concentrazione plasmatica di alcune proteine della fase acuta fra cui, l'alfa₁-antichimotripsina, la proteina C-reattiva e l'interleuchina-6, aumenta rapidamente^{58-60,98-106}. Negli ultimi anni lo studio di polimorfismi di geni coinvolti nella risposta infiammatoria ha portato alla messa a punto di un profilo genetico complesso di rischio proinfiammatorio associato all'infarto del miocardio.

Diabete mellito

Il diabete mellito (DM) e le malattie cardiovascolari sono attualmente riconosciute come assimilabili da un punto di vista prognostico: la storia naturale della malattia diabetica è associata allo sviluppo di complicanze croniche micro e macrovascolari che determinano temibili danni d'organo, tanto che il DM viene oggi definito come una malattia cardiovascolare con iperglicemia.

Anche le forme di DM di tipo 2 (DM2) possono essere schematicamente distinte in forme monogeniche e forme poligeniche. Fra le forme monogeniche ricordiamo il *maternally inherited diabetes with deafness*, determinato da mutazione del DNA mitocondriale ed il *maturity onset diabetes of the young* (MODY). Tutti i MODY finora descritti, eccetto il MODY 2, sono causati da mutazioni in geni codificanti fattori di trascrizione¹⁰⁷⁻¹¹¹. Le forme più frequenti sono il MODY 2 e 3. Nei pazienti affetti da MODY 2, associato a mutazioni del gene della glucocinasi, si os-

serva una riduzione dell'attività di questo enzima con conseguente riduzione del flusso glicolitico nelle cellule pancreatiche, che si traduce in una ridotta sensibilità glucidica, con conseguente aumento della glicemia e secrezione insulinica¹¹²⁻¹¹⁴. La somministrazione di insulina o ipoglicemizzanti orali in questi pazienti ha scarsi effetti. Il MODY 3 è associato ad una progressiva diminuzione della secrezione insulinica, dovuta alla deficienza di un fattore nucleare epatotico. I pazienti affetti da MODY 3 sono particolarmente responsivi al trattamento con sulfanilurea.

Le forme di DM più diffuse nella popolazione sono comunque ascrivibili a forme poligeniche e quindi il DM2 è oggi ampiamente riconosciuto quale patologia clinicamente e geneticamente eterogenea a substrato poligenico. Proprio perché l'identificazione dei geni coinvolti nella patogenesi del DM2 consentirebbe l'identificazione precoce di individui ad alto rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari che possono eventualmente beneficiare di interventi medici e comportamentali appropriati ad evitare l'insorgenza di tali complicanze, negli ultimi anni è iniziata la caratterizzazione dei geni che giocando un ruolo critico nella predisposizione al DM2, consentono la stima di un indice di rischio genetico (GRS). Il GRS, combinato con i fattori di rischio convenzionali come l'indice di massa corporea e l'anamnesi familiare di diabete, può aiutare ad identificare sottogruppi di popolazione con un rischio molto elevato di sviluppare DM2. L'utilità clinica del GRS dovrebbe comunque essere migliorata, includendo ad esempio l'interazione fra geni diversi o fra geni e fattori ambientali.

Accorciamento dei telomeri dei leucociti circolanti e rischio cardiovascolare

I telomeri, ossia le porzioni terminali dei cromosomi eucariotici, sono formati da specifiche sequenze di DNA, TTAGGG, ripetute in tandem per migliaia di volte (4-20 kb nell'uomo). Queste sequenze di DNA vanno incontro ad un progressivo accorciamento ad ogni ciclo di divisione cellulare tanto che la loro lunghezza viene considerata un indicatore del potenziale replicativo delle cellule somatiche¹¹⁵. Di recente sono stati utilizzati i leucociti, considerati la tipologia cellulare proliferante di più facile reperimento nell'uomo, per analizzare le eventuali associazioni fra la lunghezza dei telomeri e la suscettibilità a patologie età-associate e con una considerevole componente infiammatoria, quali le patologie cardiovascolari¹¹⁶⁻¹¹⁹. La lunghezza dei telomeri dei leucociti è variabile fra gli individui poiché risente sia del valore alla nascita che della storia replicativa delle cellule staminali emopoietiche. Numerose evidenze supportano ormai l'ipotesi che il graduale accorciamento dei telomeri, considerato una componente fisiologica della senescenza cellulare, sia accelerato in presenza di stimoli stressogeni. Stress ossidativi, ad esempio, potrebbero indurre danni diretti al DNA con conseguente accorciamento telomerico, mentre stimoli stressogeni di tipo infettivo, inducendo una risposta infiammatoria, determinerebbero un aumento della proliferazione cellulare della linea emopoietica con conseguente accorciamento dei telomeri dei leucociti circolanti¹²⁰. Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come sia alcune patologie cardiovascolari (ad es. infarto acuto del miocardio) che alcuni fattori di rischio cardiovas-

colare (ad es. ipertensione arteriosa, DM2) siano associati alla presenza di un significativo accorciamento dei telomeri dei leucociti circolanti¹²¹.

Cardiopatía ischemica

La distribuzione familiare della cardiopatía ischemica conferma il ruolo della genetica nella sua patogenesi. Gli studi di metanalisi condotti su migliaia di pazienti affetti da cardiopatie ischemiche hanno permesso l'identificazione di alcune varianti geniche che si associano ad un aumentato rischio di sviluppare la patologia. Tali varianti riguardano i seguenti geni: PAI-1, GJA4, MTHFR, CEPT, NOS3, NO, APOB2, APOE, E2, E3, E4, ACE, FGB, F2, F5, LPL74-77ABC1, APOAI, CYP7A1, HMGCR¹²²⁻¹²⁵.

Genetica delle patologie cardiovascolari poligeniche

Recentemente lo sviluppo di tecnologie *high-throughput* e la mappatura sul genoma umano di centinaia di migliaia di polimorfismi a singolo nucleotide hanno permesso di condurre l'analisi simultanea nel DNA di uno stesso soggetto di migliaia di polimorfismi a singolo nucleotide dispersi su tutto il genoma. Gli studi di metanalisi in cui sono stati inclusi migliaia di pazienti affetti da malattie cardiovascolari nell'intento di identificare le varianti polimorfiche predisponenti a tali patologie, hanno permesso l'identificazione di alcune varianti geniche che, seppur con un modesto contributo se considerate singolarmente, in sinergia con altre varianti e con fattori ambientali predisponenti, sono coinvolte nella patogenesi di queste malattie^{51,126,127}. La caratterizzazione di tali varianti geniche potrebbe permettere la predizione del rischio di sviluppare malattie aterosclerotiche cardiovascolari. Le varianti genetiche associate al rischio di insorgenza delle principali patologie cardiovascolari sono in gran parte incluse fra quelle già elencate in associazione ai fattori di rischio. In Tabella 3^{51,121,128-132} riportiamo solo i *loci* genici, oltre a quelli già elencati in associazione ai fattori di rischio, che sono stati descritti in associazione ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari^{23,130,133-135}.

La farmacogenetica in Cardiologia

La farmacogenetica è lo studio della variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici ereditari. In seguito al completamento del progetto Genoma Umano e grazie allo sviluppo di tecnologie ad alta capacità (o *high-throughput*) per l'analisi del DNA (come *DNA microarrays* o *DNA chips*), la farmacogenetica si è trasformata in farmacogenomica, quella branca della biologia molecolare che si occupa della correlazione delle informazioni genetiche con la risposta al farmaco al fine di sviluppare farmaci.

La variabilità individuale nella risposta ai farmaci è dovuta a meccanismi fisiologici (età, sesso, stato nutrizionale), patologici (funzionalità renale ed epatica, e presenza di comorbidità), ambientali (dieta, abitudine al fumo e all'alcool, concomitante assunzione di più farmaci) e soprattutto al profilo genetico individuale. Il profilo genetico di un individuo determina infatti sia le caratteristiche dei tar-

Tabella 3. Forme poligeniche. Geni e relative proteine codificate, coinvolte nello sviluppo delle forme poligeniche di patologie cardiovascolari.

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cromosomica	OMIM	Variante genica	Rif. bibliografici
ITGA2B	Glicoproteina α IIb	17q21.32	607759	Ile843Ser	128
AGT	Precursore dell'angiotensina	1q42-43	106150	M235T -6G-A -217G-A	129
LTA	Lymphotoxin	6p21.3	153440	Thr26Asn	130
MMP12	Matrix metalloproteinase 12	11q22.2-q22.3	601046	-82A/G	121
MMP1	Matrix metalloproteinase 1	11q22q23	120353	-1607/1G-2G	121
MMP3	Matrix metalloproteinase 3	11q23	185250	-1171/5A-6A Lys45Glu -1306C/T	121
MMP2	Matrix metalloproteinase 2	16q13	120360	Arg279Gln	121
MMP9	Matrix metalloproteinase 9	20q11.2-q13.1	120361	Glu254Lys	121
ALOX5	Arachidonate 5-lipoxygenase	10q11.2	152390	N700S	131
THBS1	Trombospondina 1	15q15	188060	A387P	51
THBS4	Trombospondina 4	5q13	600715	Ala148Gly	132
PON2	Paroxonasi 2	7q21.3	602447	-162G/A	132
PON1	Paroxonasi 1	7q21.3	168820	Gln192Arg Arg160Gly	

get terapeutici che delle proteine coinvolte nel processo dell'assorbimento dei farmaci: soggetti con un particolare genotipo possono non essere in grado di metabolizzare particolari farmaci e quindi presentare un maggior rischio

di reazioni avverse oppure di interazioni con altri farmaci. Altri geni sono in grado di determinare una rapida metabolizzazione di alcuni farmaci, con conseguente loro parziale inefficacia (Tabella 4)^{11,136}.

Tabella 4. Farmacogenetica. Geni implicati nella risposta ai farmaci usati nelle terapie delle malattie cardiovascolari, le cui varianti geniche determinano un'alterata risposta farmacologica^{11,136}.

Proteina - gene	Farmaci (esempi)	Alterazioni osservate
CYP2C9	Warfarin	Aumentato effetto anticoagulante del warfarin
CYP2C9	Losartan, irbesartan	Maggior caduta della pressione sanguigna
CYP2C19	Omeprazolo	Aumentata efficacia antiulcera dell'omeprazolo
CYP2D6	Metoprololo, timololo, propafenone	Aumentato effetto β -bloccante
NAT2	Procainamide	Aumentato rischio di lupus farmaco-indotto
ABCB1 (MDR1)	Digossina	Variabile biodisponibilità e clearance del farmaco
Recettori β 2-adrenergici	β 2-agonisti (albuterolo, terbutalina)	Ridotto effetto broncodilatante
Recettori β 1-adrenergici	β 1-antagonisti	Ridotta risposta cardiovascolare ai β 1-bloccanti
KCNH2, KCNE2, KCNQ1, KCNE1, SCN5A	Farmaci che prolungano il QT	Aumentato rischio di torsioni di punta
ADRB1, ADRB2	β -bloccanti	Alterato rallentamento del battito cardiaco o abbassamento di pressione
ACE	ACE-inibitori	Diminuita risposta in soggetti con genotipo DD
ACE	β -bloccanti	Aumentata risposta in soggetti con genotipo DD
ABCA1	Fluvastatina	Farmaco-resistenza
CETP	Pravastatina	Variabile regressione dell'aterosclerosi
ESR1	Estrogeni	Aumento variabile dei livelli di HDL
LIPC	Ipolipemizzanti	Alterato abbassamento lipidico
ITGB3	Antiaggreganti	Alterato effetto antiaggregante
Geni per i canali del sodio	Amiloride	Effetti antipertensivi in soggetti di razza nera
GNAS	Antipertensivi	Variabile abbassamento di pressione
AGTR1	Antipertensivi	Nessun effetto
ADD1	Diuretici	Variabile incidenza di infarto e variabile abbassamento di pressione
HMGCR	Statine	Individui con polimorfismo rs17238540 possono rispondere meno al trattamento con statine
AGT	ACE-inibitori	Variabile sensibilità al trattamento con ACE-inibitori
CYP2C19, CYP3A4 e CYP2C19*2	Clopidogrel	CYP2C19 e del CYP3A4 determinano una diminuzione della risposta agli effetti antiplastrinici del clopidogrel. Una ridotta risposta al clopidogrel è stata specificamente associata con l'allele CYP2C19*2

Sia la mancata risposta terapeutica che le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un rilevante problema sanitario con costi enormi, sia in termini clinici che economici.

Le attuali acquisizioni in campo molecolare forniscono, attraverso lo studio di queste variazioni genetiche, strumenti utili a predire come un paziente risponderà a quel particolare farmaco. In termini pratici questo si traduce in una ridotta incidenza di reazioni avverse, in migliori esiti clinici e in un risparmio economico.

Tempi e costi

Il protocollo standard utilizzato per la diagnosi molecolare delle malattie cardiovascolari comprende l'estrazione del DNA da campioni biologici (sangue periferico, saliva) e l'analisi delle regioni geniche di interesse tramite sequenziamento automatico o amplificazione in *polymerase chain reaction* mediante *primers* specifici e successiva digestione enzimatica dell'amplificato.

I tempi necessari per l'esecuzione dell'analisi variano in base al numero di geni sottoposti a *screening*, alla lunghezza della sequenza e al numero di mutazioni/polimorfismi analizzati. Di conseguenza anche i costi sono molto variabili, e comunque restano ancora abbastanza elevati almeno per le forme poligeniche in cui è utile analizzare numerosi polimorfismi nello stesso paziente. In un prossimo futuro la disponibilità di *arrays* specificamente disegnati per analizzare un *pattern* di polimorfismi genici associati alle forme poligeniche delle malattie cardiovascolari potrebbe risolvere, almeno in parte, i problemi riguardanti i tempi ed i costi dei test molecolari. Resta comunque aperta la questione della rilevanza clinica e del reale impatto dei test molecolari sulla gestione del paziente, ad oggi, almeno per le forme poligeniche, tale questione è in via di definizione.

Conclusioni

Vi sono ormai numerose evidenze di come la diagnostica molecolare e la farmacogenomica rivestano un ruolo sempre più importante nella corretta gestione clinica di numerosi pazienti affetti da cardiopatie o portatori di fattori di rischio cardiovascolare.

La conoscenza di tali metodiche pertanto non deve più essere esclusivamente ad appannaggio del ristretto gruppo dei ricercatori, ma deve permeare anche la cultura del cardiologo clinico che non di rado si può imbattere in cardiopatici che si possono giovare concretamente della diagnostica molecolare, od in cui queste metodiche possono contribuire a definirne il profilo di rischio.

Probabilmente nei prossimi anni assisteremo ad un incremento esponenziale di informazioni o test riconducibili all'ambito della diagnostica molecolare ed è probabile che molto presto assurgerà a dignità di vera e propria "branca" della Cardiologia come l'emodinamica o l'elettrofisiologia. La conoscenza pertanto delle attuali opportunità diagnostico-terapeutiche e soprattutto la "visione" di quello che già sta dietro l'angolo diventerà indispensabile nel bagaglio culturale del cardiologo del terzo millennio.

Riassunto

Scopo di questo lavoro è evidenziare il ruolo della biologia molecolare nella diagnosi e terapia delle principali cardiomiopatie e fattori di rischio cardiovascolare. A tal fine abbiamo elencato i geni responsabili o comunque associati a tali patologie, evidenziando anche il ruolo nella risposta ai trattamenti farmacologici (farmacogenomica). Le malattie cardiovascolari ed i relativi fattori di rischio sono stati suddivisi in forme monogeniche e poligeniche. Le prime sono di più raro riscontro nella pratica clinica, mentre le forme poligeniche e la maggior parte dei fattori di rischio rivestono un notevole interesse clinico data l'elevata frequenza nella popolazione. Il valore aggiunto dei test genetici consiste nel fornire un profilo di rischio individuale valutato in maniera oggettiva sul singolo paziente e non dedotto esclusivamente da dati epidemiologici. La prognosi di soggetti con lo stesso profilo di rischio, valutato con gli attuali dati clinico-anamnestici, risulta spesso molto diversa. Poter quindi prevedere con buona approssimazione il più probabile decorso clinico della malattia cardiovascolare in ciascun paziente consentirebbe un indubbio miglior approccio terapeutico (medicina personalizzata) ed una riduzione in termini di spesa sanitaria nazionale (una cura più efficace).

Parole chiave: Biologia molecolare; Malattia coronarica.

Bibliografia

1. Bentley DR. Genomes for medicine. *Nature* 2004; 429: 440-5.
2. Bell J. Predicting disease using genomics. *Nature* 2004; 429: 453-6.
3. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275-81.
4. Koo SH, Lee EJ. Pharmacogenetics approach to therapeutics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 525-32.
5. Sadée W, Dai Z. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Spec No): R207-R214.
Articolo interessante perché delinea il problema della variabilità interindividuale della risposta farmacologica nel trattamento delle malattie polifattoriali.
6. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med* 2007; 4: e209.
7. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 2007; 8: 11-28.
8. Hess P, Cooper D. Impact of pharmacogenomics on the clinical laboratory. *Mol Diagn* 1999; 4: 289-98.
9. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 218-32.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-e181.
11. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 115: 2878-901.
Articolo imperniato sul ruolo della genetica nello sviluppo dell'aterosclerosi.
12. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.

13. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked non compaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72: 257-65.
14. Bashyam MD, Savithri GR, Kumar MS, Narasimhan C, Nallari P. Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC). *J Hum Genet* 2003; 48: 55-64.
15. Pasotti M, Repetto A, Pisani A, Arbustini E. Diagnosi genetica di cardiomiopatia dilatativa familiare. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 386-93.
16. Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 21-6.
17. Rodriguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Caracedo A. Molecular genetics of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int* 2008; 182: 1-12.
18. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2419-26.
19. Aragona P, Badano LP, Pacileo G, Pino GP, Sinagra G, Zachara E. La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 649-59.
20. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, Giustetto C, Borggreve M. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 357-66.
21. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1201-9.
22. Ehtisham J, Watkins H. Is Wolff-Parkinson-White syndrome a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1258-62.
23. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005; 331: 1053.
24. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
25. Ordoas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1509S-1517S.
26. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
27. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
28. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
29. Jensen HK. The molecular genetic basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in Denmark. *Dan Med Bull* 2002; 49: 318-45.
30. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009; 30: 520-9.
31. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 587-91.
32. Kakko S, Tamminen M, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. R451Q mutation in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene is associated with high plasma CETP activity. *Atherosclerosis* 1998; 136: 233-40.
33. Liu Y, Ordoas JM, Gao G, et al. Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 161-9.
34. Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981; 256: 9077-83.
35. Durst R, Jansen A, Erez G, et al. The discrete and combined effect of SREBP-2 and SCAP isoforms in the control of plasma lipids among familial hypercholesterolaemia patients. *Atherosclerosis* 2006; 189: 443-50.
36. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36: 371-6.
37. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemilidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004; 305: 869-72.
38. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in familial lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. Six newly identified defective alleles further contribute to the structural heterogeneity in this disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 677-83.
39. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1107-12.
40. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.
41. Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. Barttin is a Cl- channel beta-subunit crucial for renal Cl- reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature* 2001; 414: 558-61.
42. Iwai C, Akita H, Kanazawa K, et al. Arg389Gly polymorphism of the human beta1-adrenergic receptor in patients with nonfatal acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 106-9.
43. Wilk JB, Myers RH, Pankow JS, et al. Adrenergic receptor polymorphisms associated with resting heart rate: the HyperGEN Study. *Ann Hum Genet* 2006; 70 (Pt 5): 566-73.
44. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
45. Fornage M, Amos CI, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 1998; 97: 1773-9.
46. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 3-8.
47. Castoldi E, Simioni P, Kalafatis M, et al. Combinations of 4 mutations (FV R506Q, FV H1299R, FV Y1702C, PT 20210G/A) affecting the prothrombinase complex in a thrombophilic family. *Blood* 2000; 96: 1443-8.
48. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart* 2004; 90: 82-6.
49. Chadjichristos CE, Kwak BR. Connexins: new genes in atherosclerosis. *Ann Med* 2007; 39: 402-11.
50. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 152-6.
51. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001; 104: 3063-8.

52. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
53. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta analysis. *Stroke* 2005; 36: 1581-7.
54. Lee SJ, Lee DH, Yoo HW, et al. Identification and functional analysis of cystathionine beta-synthase gene mutations in patients with homocystinuria. *J Hum Genet* 2005; 50: 648-54.
55. Vinukonda G, Shaik Mohammad N, Md Nurul Jain J, Prasad Chintakindi K, Rama Devi Akella R. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians. *Clin Chim Acta* 2009; 405: 127-31.
56. Tachikawa H, Tsuda M, Onoe K, Ueno M, Takagi S, Shinohara Y. Alpha-1-antichymotrypsin gene A1252G variant (ACT Ise-hara-1) is associated with a lacunar type of ischemic cerebrovascular disease. *J Hum Genet* 2001; 46: 45-7.
57. Georges JL, Loukaci V, Poirier O, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the EC-TIM study. Etude Cas-Témoign de l'Infarctus du Myocarde. *J Mol Med* 2001; 79: 300-5.
58. Manginas A, Tsiavou A, Chaidaroglou A, et al. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 575-82.
59. Antonicelli R, Olivieri F, Cavallone L, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 489-93.
60. Kariyazono H, Ohno T, Khajoe V, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004; 56: 953-9.
61. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial DNA mutations and diabetes: another step toward individualized medicine. *Ann Intern Med* 2001; 134 (9 Pt 1): 777-9.
62. Perucca-Lostanlen D, Taylor RW, Narbonne H, et al. Molecular and functional effects of the T14709C point mutation in the mitochondrial DNA of a patient with maternally inherited diabetes and deafness. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588: 210-6.
63. Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, et al. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A->G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 523-7.
64. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, et al. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115: 1006-15.
65. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003; 22: 353-62.
66. Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodriguez E, Ordonez-Sanchez ML, et al. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 220-6.
67. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17: 138-9.
68. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1-beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-5.
69. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-80.
70. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4807-12.
71. Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38: 54-62.
72. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawe N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2821-6.
73. Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren CM. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trends Genet* 2008; 24: 613-21.
74. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
75. Ridderstrale M, Groop L. Genetic dissection of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 10-7.
76. Hager J, Hansen L, Vaisse C, et al. A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet* 1995; 9: 299-304.
77. Schurks M, Kurth T, Ridker PM, Buring JE, Zee RY. Association between polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with myocardial infarction and ischaemic stroke in women. *Thromb Haemost* 2009; 101: 351-8.
78. Ek J, Andersen G, Urhammer SA, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 2220-6.
79. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
80. Hansen PS. Familial defective apolipoprotein B-100. *Dan Med Bull* 1998; 45: 370-82.
81. Tang Y, Sun P, Guo D, et al. A genetic variant c.553G>T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2006; 185: 433-7.
82. Shanker J, Perumal G, Rao VS, et al. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 33.
83. Anuurad E, Yamasaki M, Schachter N, Pearson TA, Berglund L. ApoE and ApoC-I polymorphisms: association of genotype with cardiovascular disease phenotype in African Americans. *J Lipid Res* 2009; 50: 1472-8.
84. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007; 298: 1300-11.
85. Friedlander Y, Schwartz SM, Durst R, et al. SREBP-2 and SCAP isoforms and risk of early onset myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008; 196: 896-904.
86. Reiner AP, Carlson CS, Jenny NS, et al. USF1 gene variants, cardiovascular risk, and mortality in European Americans: analysis of two US cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2736-42.
87. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006; 186: 231-9.
88. van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. *J Hypertens* 2007; 25: 565-70.
89. Wessel J, Moratorio G, Rao F, et al. C-reactive protein, an "intermediate phenotype" for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *J Hypertens* 2007; 25: 329-43.
90. Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 1-29.
91. Pacanowski MA, Zineh I, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ, John-

- son JA. Genetic and pharmacogenetic associations between NOS3 polymorphisms, blood pressure, and cardiovascular events in hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 748-53.
 92. Ciftçi C, Melil S, Cebi Y, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 5.
 93. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23 028 subjects. *Circulation* 2004; 109: 1359-65.
 94. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 216-29.
 95. Quinn MJ, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 341-52.
 96. Laraqui A, Allami A, Carrié A, et al. Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2006; 61: 51-61.
 97. Giusti B, Sestini I, Saracini C, et al. High-throughput multiplex single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis in genes involved in methionine metabolism. *Biochem Genet* 2008; 46: 406-23.
 98. Morgan K, Licastro F, Tilley L, et al. Polymorphism in the alpha(1)-antichymotrypsin (ACT) gene promoter: effect on expression in transfected glial and liver cell lines and plasma ACT concentrations. *Hum Genet* 2001; 109: 303-10.
 99. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002; 87: 107-12.
 100. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22: 2243-52.
 101. Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, et al. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 552-9.
 102. Testa R, Olivieri F, Bonfigli AR, et al. Interleukin-6-174 G>C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 299-305.
 103. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F, et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol* 2004; 39: 621-8.
 104. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, et al. The interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol* 2005; 103: 266-71.
 105. Settin A, Abdel-Hady H, El-Baz R, Saber I. Gene polymorphisms of TNF-alpha (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 363-71.
 106. Altun B, Yilmaz R, Kahraman S, et al. Impact of cytokine gene polymorphism on cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18: 681-9.
 107. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in US men and women of European ancestry. *Ann Intern Med* 2009; 150: 541-50.
 108. Olek K. Maturity-onset diabetes of the young: an update. *Clin Lab* 2006; 52: 593-8.
 109. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Diabetologia* 2001; 44: 898-905.
 110. Froguel P, Vaxillaire M, Velho G. Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 123-30.
 111. Hattersley AT, Pearson ER. Pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* 2006; 147: 2657-63.
 112. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15-24.
 113. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162-4.
 114. Ellard S. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1alpha) mutation in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2000; 16: 377-85.
 115. Riethman H. Human telomere structure and biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 1-19.
 116. Gilley D, Herbert BS, Huda N, Tanaka H, Reed T. Factors impacting human telomere homeostasis and age-related disease. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 27-34.
 117. Obana N, Takagi S, Kinouchi Y, et al. Telomere shortening of peripheral blood mononuclear cells in coronary disease patients with metabolic disorders. *Intern Med* 2003; 42: 150-3.
 118. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 14-21.
 119. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1379-84.
 120. Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. *Mutat Res* 2009; 667: 35-43.
 121. Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, et al. Leukocyte telomere shortening in elderly Type2DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2009; 206: 588-93.
 122. Dorn GW, Cresci S. Genome-wide association studies of coronary artery disease and heart failure: where are we going? *Pharmacogenomics* 2009; 10: 213-23.
 123. Poduri A, Khullar M, Bahl A, Sharma YP, Talwar KK. A combination of proatherogenic single-nucleotide polymorphisms is associated with increased risk of coronary artery disease and myocardial infarction in Asian Indians. *DNA Cell Biol* 2009; 28: 451-60.
 124. Gluba A, Banach M, Rysz J, Piotrowski G, Fendler W, Pietrucha T. Is polymorphism within eNOS gene associated with the late onset of myocardial infarction? A pilot study. *Angiology* 2009; 60: 588-95.
 125. Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, et al. Cumulative effect of oxidative stress-related gene polymorphisms on myocardial infarction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: e55.
 126. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347: 1916-23.
- Articolo particolarmente interessante perché esemplificativo per l'identificazione dei polimorfismi con valore predittivo per lo sviluppo di infarto del miocardio.**
127. Casas JP, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70 (Pt 2): 145-69.
128. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Platelet glycoprotein gene polymorphisms and risk of thrombosis: facts and fancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 262-87.

129. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic Med* 2008; 2: 7-22.
130. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002; 32: 650-4.
131. Zwicker JJ, Peyvandi F, Palla R, et al. The thrombospondin-1 N700S polymorphism is associated with early myocardial infarction without altering von Willebrand factor multimer size. *Blood* 2006; 108: 1280-3.
132. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11 212 cases of coronary heart disease and 12 786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363: 689-95.
133. Katsuya T, Koike G, Yee TW, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1600-3.
134. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 636-45.
135. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2641-4.
136. Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 243-72.