

# SCOMPENSO CARDIACO E TERAPIE PERSONALIZZATE: DALLE MALATTIE MONOGENICHE ALLA FARMACOGENOMICA

*L. Mestroni, M. Merlo\*, M.R.G. Taylor, F. Camerini\*, G. Sinagra\**

**University of Colorado Cardiovascular Institute,  
Aurora, Colorado, USA.**

**\*Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria,  
Università degli Studi di Trieste.**

Nell'era genomica in cui viviamo, il progresso legato a nuove conoscenze e tecnologie avrà potenzialmente un largo impatto nel trattamento dello scompenso cardiaco (SC). Questo capitolo analizza il ruolo attuale della genomica, che è lo studio della struttura dei geni di un organismo, e di come i geni interagiscono tra di loro e con l'ambiente, una scienza nata dalla convergenza di biologia molecolare e cellulare con la genetica medica e l'informatica, nello SC. La genomica sta alla base del nuovo concetto di medicina personalizzata, una forma di medicina che usa l'informazione genomica di un paziente per migliorare diagnosi, prevenzione e terapia.

Lo SC, la cui causa più comune sono le cardiomiopatie <sup>1</sup>, a causa dell'elevata prevalenza (1-1.5% della popolazione adulta), dell'alta morbilità (ospedalizzazioni frequenti) e dell'alta mortalità, è tra i problemi più gravi e costosi nella gestione della sanità. Negli Stati Uniti lo SC colpisce circa 3 milioni di persone e causa circa 200.000 morti all'anno, la sopravvivenza media è di 1.7 anni per i maschi e 3.2 per le femmine dal momento della diagnosi <sup>2</sup>. I dati Europei sono molto simili, e nell'insieme suggeriscono che nonostante i miglioramenti nella terapia, la progressione severa della malattia non è sostanzialmente mutata e che lo SC rimane uno dei più importanti problemi di salute pubblica nel mondo. Lo SC è una sindrome caratterizzata da processi fisiopatologici primari che interagiscono con un ampio numero di complessi processi secondari. Tra i processi primari, i fattori genetici hanno un ruolo importante.

## **Origine genetica dello scompenso cardiaco e delle cardiomiopatie**

La maggioranza dei casi di SC sono causati da malattie del muscolo cardiaco (cardiomiopatie), di cui la forma più comune è la cardiomiopatia dilatativa (DCM), in genere definita come dilatazione delle camere cardiache con

una frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro ridotta (inferiore al 45%)<sup>1</sup>. In queste malattie, le cause genetiche giocano un ruolo chiave, come sottolineato dalla recente riclassificazione delle cardiomiopatie da parte di un gruppo di esperti dell'American Heart Association (Tabella I)<sup>3</sup>. La storia naturale e la prognosi dello SC dipendono da vari fattori ben noti, tra cui la severità della disfunzione del ventricolo sinistro e le terapie utilizzate. La genomica ha dimostrato però che anche fattori genetici possono avere un ruolo determinante sia nell'evoluzione che nella risposta alle terapie.

All'origine della sindrome dello SC e della disfunzione dei miociti cardiaci ci sono una serie di meccanismi variamente intercorrelati (Tabella II): 1. una mutazione di un singolo gene (malattia monogenica o Mendeliana), come il gene della lamina A/C (LMNA) o della  $\beta$ -miosina cardiaca (MYH7); 2. polimorfismi in geni modificatori, che modificano la storia naturale della malattia, come quelli del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)<sup>4-6</sup>, del sistema adrenergico<sup>7-10</sup> e del sistema endotelina<sup>11</sup>; 3. polimorfismi che modificano la risposta alla terapia (farmacogenomica); 4. interazioni gene-gene, come nel caso del recettore  $\beta_1$  e  $\alpha_2$  adrenergico<sup>8</sup>; 5. fattori ambientali.

Tabella I - La classificazione delle cardiomiopatie secondo l'AHA<sup>3</sup>.

DEFINIZIONE	
<i>Forme geneticamente determinate</i>	
I. HCM	↑↑ spessore del setto interventricolare e ↑ spessore della parete posteriore, "disarray" miofibrillare. Mutazioni di proteine del sarcomero, ereditarietà autosomica dominante.
II. ARVD/C	Sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare destro.
III. Ventricolo sinistro "non compatto"	Ventricolo sinistro "spongoso" (apice).
IV. Malattie da accumulo di glicogeno	Malattia di Danon, PRKAG2.
V. Malattie dei canali ionici	Turbe di conduzione, LQTS, Brugada, SQTS, CPVT, SUNDS asiatica.
<i>Forme miste</i>	
I. DCM	↑ VTD ↑ VTS; FE depressa.
II. RCM	↑ VTD, ↔ VTS; ↑ pressioni di riempimento, ↔ FE.
<i>Forme acquisite</i>	
I. Miocardite	Processo infiammatorio.
II. Cardiomiopatia da stress ( <i>tako-tsubo</i> )	Disf. ventricolare sinistra reversibile.
III. Peripartum	Insorgenza nel terzo trimestre di gravidanza o 5 mesi dopo il parto.
IV. Tachicardiomiopatia	Insorgenza dopo prolungati periodi di tachicardia sopraventr. o ventricolare
V. Figli di donne affette da diabete insulino-dipendente	

Legenda: ARVD/C, displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; DCM, cardiomiopatia dilatativa; FE, frazione d'ieiezione ventricolare sinistra; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LQTS, sindrome del QT lungo; RCM, cardiomiopatia restrittiva; SQTS, sindrome del QT corto; SUNDS, sindrome della morte improvvisa; VTD, volume telediastolico del ventricolo sinistro; VTS, volume telesistolico del ventricolo sinistro.

Tabella II - Meccanismi coinvolti nell'origine e progressione dello scompenso cardiaco.

Processo	Esempi
1. Mutazione monogenica	geni del citoscheletro/sarcolemma/ membrana nucleare geni del sarcomero geni di proteine coinvolte nelle "pathways" intracellulari geni dei canali ionici geni della giunzione cellula-cellula (desmosoma)
2. Polimorfismi in geni modificatori	ACE, recettori $\alpha$ - e $\beta$ -adrenergici, recettori dell'endotelina A
3. Farmacogenomica	differenza genetica nella risposta alla terapia
4. Interazione gene-gene	Effetto combinato di recettori del sistema adrenergico ( $\beta_1$ e $\alpha$ )
5. Fattori ambientali	infezioni virali - ipertensione
6. Alterata espressione genica di geni normali	↓ recettori $\beta_1$ -adrenergici, $\alpha$ -MYHC, SERCA2 ↑ ANP, $\beta$ -MYHC, ACE, TNF- $\alpha$ , endotelina, BARK

*Legenda:* ACE, angiotensin converting enzyme; ANP, peptide atriale natriuretico; BARK, protein-kinasi del recettore  $\beta$ -adrenergico; MYHC, catena pesante della miosina cardiaca; SERCA2,  $\text{Ca}^{2+}$  adenosina trifosfatasi del reticolo sarcoplasmatico; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ .

## 1. Malattie monogeniche causa di scompenso: cardiomiopia dilatativa

Sono stati identificati oltre 20 differenti geni come causa della DCM, come illustrato nella tabella III, e l'elenco si sta allungando progressivamente. In sostanza, sembra ormai evidente che una mutazione che colpisca qualunque struttura o processo del miocita cardiaco può determinare una DCM. Finora sono state identificate mutazioni nei geni coinvolti nelle strutture del *citoscheletro* (distrofina,  $\delta$  sarcoglicano, desmina), membrana nucleare (lamina A/C, LAP2), sarcomero (catene pesanti delle miosine cardiache), canali ionici (SCN5A), desmosoma (desmoplachina), fattori di trascrizione e di regolazione <sup>1</sup>.

### *Terapie personalizzate nella cardiomiopia dilatativa*

La terapia ottimale dello SC, secondo le linee guida, rimane il cardine del trattamento della DCM. Tuttavia, l'avanzamento delle conoscenze genomiche permette di iniziare a considerare trattamenti personalizzati. In questo capitolo ci soffermeremo sulla DCM, ma lo stesso approccio si applica anche ad altre cardiomiopatie monogeniche per le quali si rimanda alle recenti linee guida di Hershberger et al <sup>13</sup>.

La medicina personalizzata del paziente con DCM parte da un'approfondita anamnesi familiare, che deve essere accurata e comprendere almeno 3 generazioni <sup>13</sup>. Un esame cardiologico (con elettrocardiogramma, ecocardiogramma e un CPK) andrebbe fatto nei parenti di primo grado dei pazienti affetti <sup>13</sup>: si tratta di esami semplici e relativamente poco costosi, che possono permettere di identificare precocemente la malattia in famigliari a rischio. L'affrontare la complessità di una malattia genetica può essere difficile e richiedere il sup-

Tabella III - Geni, loci e rispettivo numero OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) coinvolti nella DCM.

Phenotype	Frequenza stimata (%)	Localizzazione cromosomica	LOCUS	OMIM	Simbolo del gene	Gene
DCM familiare autosomica dominante	56	1q32	CMD1D	191045	TNNT2	Troponina cardiaca T
		3p21.1		191040	TNNC1	Troponina cardiaca C
		2q31	CMD1G	188840	TTN	Titina
		2q35	CMD1I	125660	DES	Desmina
		6q12-q16	CMD1K	172405	PLN	Fosfolambano
		9	CMD1B	600884		
		10q21-q23	CMD1C	193065	VCL	Metavinculina
		11p11		600958	MYBPC3	Proteina C legante la miosina
		11p15.1	CMD1M	600824	CSRP3	Proteina 3 ricca in cisteina-glicina
		12q22	CMD1T	188380	LAP2	Timopoiatina
		14q12	CMD1A	160760	MYH7	Catena pesante della $\beta$ -miosina cardiaca
		14q12		160710	MYH6	Catena pesante della $\alpha$ -miosina cardiaca
		15q14	CMD1A	102540	ACTC	$\alpha$ -actina cardiaca
		15q22.1		191010	TPM1	Tropomiosina
17q12	CMD1N	604488	TCAP	Titina-cap (teletonina)		
10q23.2		605906	LDB3	Cypher/ZASP		
12p12.1		601439	ABCC9	Subunità regolat. SUR2A del canale del potassio cardiaco		
DCM familiare autos. recessiva	16	19q13.42		191044	TNNI3	Troponina cardiaca I
DCM X-linked	10	Xp21	XLCM	300377	DMD	Distrofina
		Xq24		300257	LAMP2	Proteina-2 di membrana assoc. ai lisosomi
DCM autosomica dominante con associata malattia muscolo scheletrica	7.7	1q11-q23	LGMD1B	150330	LMNA	Lamina A/C
		5q33-34	LGMD2F	601411	SGCD	$\delta$ -sarcoglicano
		4q11	LGMD2E	600900	SGCB	$\beta$ -sarcoglicano
		6q23	CMD1F	602067		
DCM familiare con turbe della conduzione	2.6	1q1-q1	CMD1A	150330	LMNA	Lamina A/C
		2q14-q22	CMD1H	604288		
		3p22.2	CMD1E	600163	SCN5A	Canale sodio, voltaggio-dipend., tipo V, $\alpha$ -polipeptide
DCM familiare "rara"		7.7				

(segue)

Tabella III (continua) - Geni, loci e rispettivo numero OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) coinvolti nella DCM.

Phenotype	Frequenza stimata (%)	Localizzazione cromosomica	LOCUS	OMIM	Simbolo del gene	Gene
Ventricolo sinistro non compatto		Xq28		300069	TAZ	G4.5 (tafazzina)
		18q12.1-q12.2		601239	DTNA	$\alpha$ -distrobrevina
		10q23.2		605906	LDB3	Cypher/ZASP
DCM autosomica recessiva associata a retinite pigmentosa e sordità		6q23-q24	CMD1J	605362	EYA4	Coattivatore trascrizionale EYA4
DCM autosomica recessiva associata a capelli lanosi e cheratoderma		6p24		125647	DSP	Desmoplachina
DCM congenital X-linked		Xq28		300069	TAZ	G4.5 (tafazzina)
DCM Mitocondriale		mtDNA		510000		

Legenda: DCM, cardiomiopatia dilatativa; mtDNA, DNA mitocondriale; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (Modificata da: Taylor MRG, Carniel E, Mestroni L)<sup>12</sup>.

porto di una consulenza genetica, anche per valutare e organizzare un test genetico. I test genetici cominciano ad entrare ormai nella pratica clinica, specialmente in centri di riferimento: nel caso della DCM, le attuali raccomandazioni suggeriscono di considerare i seguenti geni: *LMNA*, *MYH7*, *TNNT2*, *SCN5A*, *DES*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TPMI*, *ACTC*, *PLN*, *LDB3* e *TAZ*<sup>13</sup>.

Con le attuali metodiche, i test genetici sono ancora lunghi, laboriosi e costosi, ma lo scenario sta rapidamente cambiando e probabilmente nell'arco di alcuni mesi entrerà nella pratica clinica la possibilità di testare rapidamente e a basso costo un ampio numero di geni per ogni paziente con l'analisi della sequenza di "nuova generazione". Per il momento, nella scelta dei geni da testare cerchiamo di farci guidare dal fenotipo del paziente e della famiglia: ad esempio, nei casi con blocco atrio-ventricolare o con CPK aumentato va senz'altro testato il gene della lamina A/C, nei casi con spiccata componente aritmica e fibrillazione atriale quello del canale del sodio (*SCN5A*). La ragione per testare i pazienti con DCM sta nella possibilità di modificare il trattamento sulla base della diagnosi molecolare. Questo è il caso della lamina A/C, dove è evidente che i portatori hanno un elevato rischio di mortalità per morte improvvisa e scompenso<sup>13-16</sup>. In questi pazienti le attuali raccomandazioni suggeriscono di prendere in considerazione un defibrillatore impiantabile più precocemente di quanto indicato nelle linee guida dello scompenso, per il rischio di morte aritmica prima che si manifesti una disfunzione del ventricolo sinistro<sup>17</sup>.

Esempi analoghi di medicina personalizzata sono noti nella cardiomiopatia ipertrofica (HCM), dove la diagnosi molecolare è più accettata e diffusa. Una precoce applicazione di defibrillatore impiantabile per prevenzione primaria della morte improvvisa è considerata nelle mutazioni della troponina, anch'esse caratterizzate da elevato rischio aritmico. La diagnosi di malattia di

Fabry offre oggi la possibilità di una terapia sostitutiva alla carenza di  $\alpha$ -galattosidasi, con risutati molto incoraggianti<sup>13</sup>. L'esempio di modelli animali indica la possibilità di utilizzare statine e losartan per ritardare la progressione dell'ipertrofia<sup>18</sup>.

## 2. Geni modificatori nello scompenso cardiaco

Il genoma ha normalmente variazioni della sequenza chiamate polimorfismi. Su 3 miliardi di paia di basi, vi sono circa 3 milioni di variazioni genetiche (0.1%) e circa 100 nuove variazioni per ogni individuo. Questi polimorfismi sono tipicamente frequenti nella popolazione generale e non hanno effetto oppure hanno un effetto modesto sulla funzione della proteina codificata, ma possono spiegare variazioni individuali nella suscettibilità allo SC che si incontrano nello studio di popolazioni o anche nell'ambito di una stessa famiglia (geni modificatori), oppure differenze tra pazienti nella risposta ai farmaci (farmacogenomica).

Che esistano geni modificatori nello SC che possono modificare la severità e la progressione indipendentemente dalla causa primaria della malattia e dalle malattie monogeniche, è dimostrato da vari studi. Prima di tutti, il ruolo della familiarità: infatti, è stato dimostrato da Lee et al (nel Framingham Offspring Study) che il rischio di SC aumenta nei parenti consanguinei<sup>19</sup>. In secondo luogo, nelle forme ereditarie di cardiomiopatia è spesso evidente una sostanziale variabilità intra-familiare, fatto che sta ad indicare che la suscettibilità genetica allo SC è complessa e coinvolge vari geni<sup>1</sup>. Infine, studi di popolazione basati sull'effetto di geni candidati hanno dimostrato come i polimorfismi possono influenzare il fenotipo dello SC e la funzione della proteina mutante<sup>1</sup>. Esempi di geni modificatori comprendono il genotipo DD dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), dove soggetti omozigoti per la delezione con un aumento dell'ACE circolante e tessutale nel miocardio, sono a rischio per un precoce rimodellamento cardiaco dopo infarto del miocardio e severa disfunzione nella DCM e cardiopatia ischemica<sup>1,4-6</sup>. Altri polimorfismi che possono influenzare la storia naturale della DCM sono il recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina, i recettori  $\beta_1$ - e  $\beta_2$ -adrenergici, il recettore  $\alpha_2C$ -adrenergico in associazione con polimorfismi del  $\beta_1$  e il recettore tipo A dell'endotelina<sup>1,7-11</sup>.

Una risposta più esauriente al problema dell'identificazione di geni modificatori potrebbe venire dagli studi GWAS (genome-wide association screening). In questi studi l'approccio non si basa su geni candidati, ma sull'identificazione di polimorfismi anonimi associati con la malattia, e successiva identificazione del gene in causa che contiene o è in prossimità a un polimorfismo associato.

Questo metodo, nato con l'evoluzione tecnologica e permesso dalla disponibilità di sequenziatori estremamente più veloci e da una sofisticata bioinformatica, si basa sullo studio di popolazioni molto ampie (migliaia di pazienti) ed è stato utilizzato per malattie comuni complesse, come l'ipertensione arteriosa o la malattia coronarica<sup>20,21</sup>. GWAS sullo SC sono in corso, tra cui lo studio Framingham, ma i risultati non sono ancora noti. Tuttavia questi studi, attualmente molto costosi perché richiedono un'ampissima casistica, sono importanti perché da essi potrà derivare la scoperta di nuovi target terapeutici<sup>22</sup>.

### 3. Farmacogenomica

La *farmacogenomica* è definita come lo studio dei geni che influenzano la risposta ai farmaci, ed ha lo scopo di massimizzare i benefici e minimizzare gli effetti indesiderati sulla base del profilo genetico individuale. Nello SC, la farmacogenomica ha già dimostrato di avere un ruolo potenzialmente molto rilevante. Infatti, per quanto gli avanzamenti della terapia degli ultimi 20 anni e le linee guida abbiano migliorato significativamente la storia naturale dello SC, tuttavia grandi trial come il BEST (Beta Blocker Evaluation Survival) e l'AHFT (African American Heart Failure Trial) hanno messo in evidenza che alcuni pazienti hanno una risposta diversa al trattamento (*responders* versus *nonresponders*)<sup>22</sup>. Le variazioni genetiche più importanti associate ad una risposta farmacologica sono riportate nella tabella IV.

Nel BEST, l'effetto del bucindololo in pazienti in classe 3 e 4 era stato nell'insieme deludente, non raggiungendo la significatività statistica. Quando invece gli investigatori hanno analizzato la risposta al bucindololo sulla base dei polimorfismi del recettore  $\beta_1$  adrenergico, è risultato evidente che i portatori del polimorfismo Arg389Arg non solo rispondevano molto meglio dei portatori del Gly389 (regione intracellulare, Fig. 1), ma avevano addirittura una risposta superiore al gold-standard carvedilolo. Questa differente risposta alla terapia è legata al fatto che il recettore  $\beta_1$  Arg389 risponde molto di più alla stimolazione agonista (isoproterenolo) rispetto al Gly389<sup>10</sup>.

Tabella IV - Polimorfismi genetici e terapie per lo scompenso cardiaco<sup>11,22</sup>.

	Gene	Polimorfismo	Significato funzionale	Potenziale influenza terapeutica
RAAS	ACE	D/1	ACE D: ↑ attività dell'ACE e dei livelli di angiotensina II	ACE inibitori Beta-bloccanti
	Aldosterone sintetasi	Promotore -344 T/C	-344 T/C: ↑ attività trascrizionale e produzione di aldosterone	ACE inibitori Inibitori del recettore dell'aldosterone
Recettori $\beta$ -adrenergici	Recettori $\beta_1$ -adrenergici	Arg389Gly	Arg: ↑ segnale adrenergico	Beta-bloccanti ACE inibitori
	Recettori $\beta_1$ -adrenergici	Gly49Ser	Gly: ↑ down regulation	Beta-bloccanti
	Recettori $\beta_2$ -adrenergici	Gly16Arg	Down regulation del recett.	Beta-bloccanti
Signaling $\alpha$ -adrenergico	Recettore $\alpha$ -2C	Gln27Gly	Delezione: ↓ uptake di norepinefrina	Beta-bloccanti
	Subunità $\beta_3$ della proteina G	C825T	C825T: ↑ signaling $\alpha$ -adrenergico	ACE inibitori
Ossido nitrico	NOS3	Asp298Glu	↓ renina plasmatica Asp: associato con ↓ attività di NOS3	ACE inibitori
Sistema endotelina	EDN1	IVS-4 G/A Lys198Asn		Beta-bloccanti

Legenda: ACE, angiotensin-converting enzyme; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone; NOS3, Ossido nitrico sintetasi endoteliale.

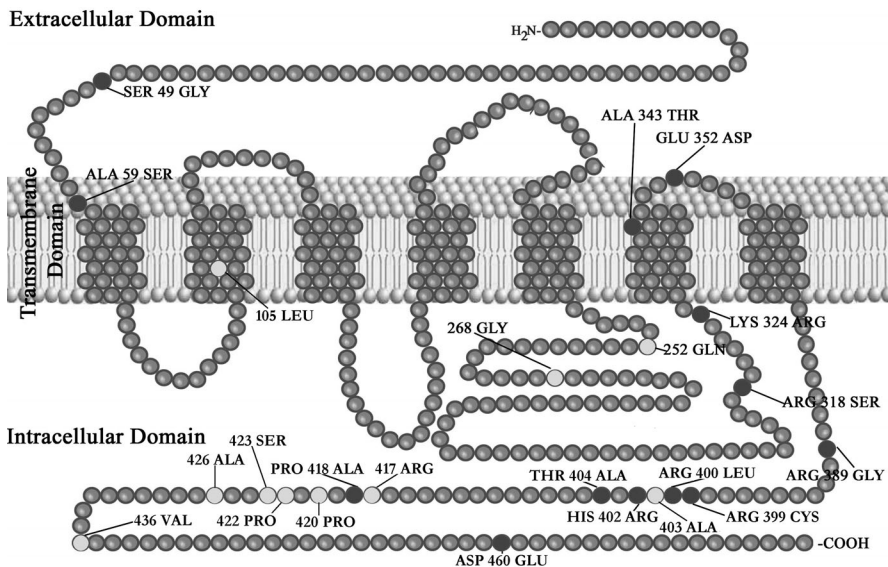


Fig. 1. Polimorfismi del recettore adrenergico  $\beta_1$ : in grigio scuro le mutazioni missenso, in grigio chiaro mutazioni silenti (da: Taylor & Bistrow, 2004<sup>9</sup>; con permesso dell'editore).

Il comportamento diverso delle due varianti genetiche è stato confermato da diversi studi anche nel metoprololo e nel carvedilolo<sup>22</sup>.

Altri polimorfismi, come il Ser49Gly,  $\beta_1$  extracellulare, o polimorfismi del recettore  $\beta_2$  influenzano lo SC (Tabella IV)<sup>22</sup>. Nel sistema RAAS, i pazienti con il genotipo DD avevano una prognosi peggiore ma allo stesso tempo erano anche i migliori *responders* alla terapia con beta-bloccanti rispetto agli altri genotipi (II e ID)<sup>6</sup>. È interessante notare che l'evidenza di differenze genetiche nella risposta alla terapia dello SC risale ad un'epoca precedente allo studio di geni modificatori, e riguarda lo studio AHeFT. In questo trial era emerso che i pazienti afro-americani avevano un'eccellente risposta alla terapia con idralazina e isosorbide dinitrato rispetto ai pazienti caucasici, tale da giustificare la prima approvazione di una terapia dello SC sulla base della razza, e quindi del background genetico, da parte della FDA<sup>23</sup>. I risultati iniziali del substudio GRAHF (Genetic Risk Assessment of Heart Failure in AHeFT) suggeriscono che una delle cause genetiche stia nel polimorfismo C-344T, situato nel promoter del gene dell'aldosterone synthase<sup>24</sup>, che si associa a peggiore prognosi ma a una risposta migliore alla terapia idralazina/isosorbide dinitrato nei portatori. Questo polimorfismo era stato associato in precedenza a una maggiore attività enzimatica, a ipertensione arteriosa e a rimodellamento miocardico<sup>22</sup>.

Infine, nel nostro laboratorio abbiamo analizzato l'associazione di polimorfismi del sistema endotelina con lo SC nella coorte dello studio BEST<sup>11</sup>. Due polimorfismi (IVS-4 G/A e Lys198Asn) del gene endotelina-1 (EDN1) erano associati ad una maggiore mortalità e morbilità. L'effetto era dose-dipendente, con rischio più alto per i portatori di entrambi i polimorfismi, e pre-



diceva una risposta negativa alla terapia con betabloccanti (nel caso del BEST: il bucindololo).

#### 4. Interazioni gene-gene

Un altro aspetto interessante riguarda un livello di complessità più alto, dato dall'interazione di più geni. Un esempio è l'interazione tra il polimorfismo del recettore  $\beta_1$  Arg389 con il recettore  $\alpha_2C$  (delezione): il polimorfismo  $\alpha_2C$  diminuisce l'uptake di norepinefrina a livello sinaptico e sembra aumentare l'effetto della variante  $\beta_1$  Arg389. Gli omozigoti Arg389 che co-ereditano il recettore  $\alpha_2C$  hanno la peggior prognosi ma la migliore risposta al trattamento betabloccante<sup>8,25</sup>.

#### Conclusioni

Il momento in cui la genomica entrerà nella pratica clinica è vicino e in alcuni casi, come nelle cardiomiopatie monogeniche, è ormai una realtà corrente. I progressi tecnologici sono così rapidi che possiamo aspettarci nuovi metodi di analisi e di diagnostica di efficienza impensabile nel giro di pochi mesi. Il problema a questo punto è la capacità da parte del medico, e in particolare del cardiologo, di utilizzare correttamente le informazioni ricevute e di fornire al paziente adeguato counselling genetico. La possibilità di effettuare studi genomici su ampie popolazioni di pazienti con SC fornirà dati fondamentali per la scoperta di nuovi meccanismi fisiopatologici e nuovi target terapeutici.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mestroni L, Gilbert EM, Lowes BL, Bristow RM*. Dilated cardiomyopathies. Chapter 40. In: O'Rourke RA, Walsh RA, Fuster VI, eds. *Hurst's The Heart*. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc 2008: 1889-1907
- 2) *O'Connell JB, Bristow MR*. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:S107-S112
- 3) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al*. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 4) *Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al*. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51:197-205
- 5) *Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al*. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1073-75
- 6) *McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, et al*. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103:1644-8
- 7) *Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, et al*. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102:1534-9

- 8) *Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SLR, Liggett SB.* Synergistic polymorphism of  $\beta$ 1- and  $\alpha$ 2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1135-42
- 9) *Taylor MR, Bristow MR.* The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors. *Congest Heart Fail* 2004; 10:281-8
- 10) *Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al.* A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:11288-93
- 11) *Taylor MR, Slavov D, Humphrey K, et al.* Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19:35-43
- 12) *Taylor MRG, Carniel E, Mestroni L.* Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:27
- 13) *Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA.* Genetic evaluation of cardiomyopathy-a heart failure society of american practice guideline. *J Card Fail* 2009; 15:83-97
- 14) *Mestroni L, Taylor MR.* Lamin A/C gene and the heart: how genetics may impact clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1261-2
- 15) *Taylor MRG, Fain P, Sinagra G, et al.* Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:771-80
- 16) *Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al.* Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008 (in press)
- 17) *Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D.* Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354:209-10
- 18) *Marian A.* Recent advances in genetics and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Future Cardiol* 2005; 1:341-53
- 19) *Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al.* Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med* 2006; 355:138-47
- 20) *Birlea SA, Gowan K, Fain PR, Spritz RA.* Genomewide association study of generalized vitiligo in an isolated European founder population identifies SMO2, in close proximity to IDDM8. *J Invest Dermatol* 2009 (in press)
- 21) *Gu Y, Harley IT, Henderson LB, et al.* Identification of IFRD1 as a modifier gene for cystic fibrosis lung disease. *Nature* 2009; 458:1039-42
- 22) *McNamara DM.* Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:261-8
- 23) *Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN.* Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail* 1999; 5:178-87
- 24) *McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, et al.* Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1277-82
- 25) *Lobmeyer MT, Gong Y, Terra SG, et al.* Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17:277-82