

Profilo genetico di predisposizione alla bicuspidia aortica: identificazione di nuovi geni associati

Elena Sticchi^{1,2,3}, Rosina De Cario¹, Alberto Magi⁴, Samuele Suraci¹, Ada Kura¹, Maria Pia Fugazzaro⁵, Stefania Colonna⁶, Anna Maria Gori^{1,2}, Rossella Marcucci^{1,2}, Stefano Nistri⁵, Guglielmina Pepe^{1,2,3}, Betti Giusti^{1,2,3}

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Firenze;

²SOD Malattie Aterotrombotiche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;

³Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Trattamento della Sindrome di Marfan e Patologie Correlate, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;

⁴Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Firenze, Firenze;

⁵Servizio di Cardiologia, CMSR Veneto Medica, Altavilla Vicentina;

⁶Ambulatorio Cardiologico, Distretto Sanitario 1 ULSS 6, Vigonza e Carmignano di Brenta, Padova, Italia;

Abstract

La valvola aortica bicuspidale (VAB) rappresenta il difetto cardiaco congenito più comune con una prevalenza compresa tra lo 0,5% e il 2%. Può essere presente come tratto isolato oppure associato ad altre condizioni cliniche o complicanze (i.e. stenosi aortica, dilatazione dell'aorta toracica). La bicuspidia aortica può anche rappresentare una caratteristica fenotipica associata ad altre manifestazioni cliniche in un tratto sindromico (i.e. sindrome di Marfan, sindrome di Loeys-Dietz). Nella VAB sono stati riportati valori di ereditabilità fino all'89%, una trasmissione autosomica dominante, ridotta penetranza ed espressività variabile. Oltre ai loci classicamente associati a bicuspidia aortica (i.e. *NOTCH1*, *GATA5*), studi di associazione genome-wide e tecnologie di sequenziamento a elevata produttività hanno offerto l'opportunità di evidenziare il ruolo di loci genetici aggiuntivi, sebbene rimangano ancora da definire i profili genetici associati alla malattia e allo sviluppo delle sue complicanze, che potrebbero contribuire a delineare condizioni rare a maggiore severità clinica che richiedono una gestione clinica adeguata.

Al fine di contribuire a delineare le basi genetiche della bicuspidia aortica, è stata studiata una coorte di 52 soggetti con bicuspidia aortica, di cui 40 con dilatazione dell'aorta toracica e 12 con una forma isolata di malattia [34 uomini e 18 donne, età mediana 42,5 anni (range interquartile 31-51,5 anni)] giunti all'attenzione del Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Trattamento della Sindrome di Marfan e Patologie Correlate e del Laboratorio Genetico Molecolare Avanzato (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze – SOD Malattie Aterotrombotiche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi). Su tali soggetti è stata effettuata la valutazione del profilo genetico di predisposizione mediante sequenziamento *next generation sequencing* (NGS) di un pannello di 97 geni target, indicati come causativi o candidati per VAB o aortopatie sindromiche e non sindromiche o coinvolti nella struttura e rimodellamento della parete dei vasi, mediante tecnologia Illumina.

I risultati ottenuti hanno evidenziato la presenza di 194 varianti rare in 63 geni: 177 (91,2%) varianti missenso, 3 (1,5%) inserzioni/delezioni in-frame, 3 (1,5%) frameshift, 2 (1%) varianti nonsense, 5 (2,6%) varianti nelle regioni di consenso per lo splicing e 4 (2,1%) varianti sinonime.

Tra i geni precedentemente descritti essere associati a VAB, sono state identificate 5 varianti nel gene *NOTCH1* in 4 pazienti (7,7%), 4 varianti nel gene *FBN1* in 2 pazienti (3,8%), 1 variante nel gene *GATA5* (1,9%) e 1 variante nel gene *SMAD4* (1,9%). Inoltre, una valutazione del carico allelico dei singoli loci ha evidenziato la presenza di una maggiore percentuale di varianti nei geni *PDIA2*, *LRP1*, *LTBP1*, *COL6A3*, *LTBP2*, *CAPN2*, *FN1*, e *MYLK*. In particolare, il possibile contributo dei geni *PDIA2*, *LRP1* e *CAPN2* è stato supportato da analisi di segregazione, condotte grazie alla disponibilità di familiari di alcuni dei soggetti affetti, che hanno contribuito a identificare questi come nuovi geni associati a VAB. I dati ottenuti

suggeriscono la complessità nella definizione delle basi molecolari della bicuspidia aortica, sottolineando, in particolare, l'importanza di reclutare famiglie numerose e informative con predisposizione ereditaria a VAB al fine di identificare nuove associazioni con geni non precedentemente descritti nell'ambito di una condizione in cui geni diversi possono sottostare al fenotipo VAB e alla sua variabilità di espressione.