



Cod. progetto 5M-2023-23687301

Responsabile Scientifico:

Dott. Alessandro Di Toro

Unità Operativa:

Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari

Titolo progetto:

GENetic basis of Bicuspid Aortopathy Etiology and Prognosis (GENBAEP)

Sintesi Progetto - Abstract:

La bicuspidia valvolare aortica (BAV) è la più comune anomalia congenita cardiaca con una prevalenza nella popolazione generale stimata fra lo 0.5 e il 2%. Può presentarsi isolata (nella maggioranza dei casi) o come parte di condizioni sindromiche, raggiungendo una prevalenza fino al 10% in sindromi monogeniche quali la sindrome di Loeys-Dietz tipo 1 e 2. Indipendentemente dalla sindrome concomitante, la bicuspidia valvolare aortica ha significative implicazioni cliniche: il 70% dei casi sviluppa stenosi valvolare aortica, il 10-30% va incontro a endocardite e il 60% presenta dilatazione della radice aortica, condizione che espone ad aumentato rischio di eventi aortici acuti. Studi osservazionali recenti hanno dimostrato un contributo di natura genetica allo sviluppo della bicuspidia valvolare aortica. Una metanalisi di 23 studi di screening per BAV ha infatti riportato una prevalenza fra i familiari di portatori del 7.3%, percentuale circa 10 volte maggiore rispetto a quella stimata nella popolazione generale. Anche se questi studi supportano l'esistenza di una componente genetica allo sviluppo di BAV, i modelli single-gene non ne spiegano completamente l'ereditarietà suggerendo una base genetica complessa.

Nel contesto della bicuspidia valvolare aortica i fattori genetici sono stati proposti giocare un ruolo non soltanto nell'eziologia ma anche nella stratificazione prognostica. Questo è particolarmente evidente nei pazienti bicuspidi portatori di varianti LP/P in geni associati ad aneurisma aortico toracico ereditario e malattie ereditarie del tessuto connettivo. Questi pazienti hanno infatti mostrato una maggiore suscettibilità alla dissecazione aortica, una più rapida crescita dei diametri aortici con ricorso più precoce alla chirurgia e una potenziale riduzione dell'attesa di vita.

Partendo da queste osservazioni abbiamo considerato la potenziale sottostima di casi con genetica positiva nella nostra serie dovuta alle limitazioni della attuale tecnologia NGS short-read. Nella nostra serie di 290 pazienti consecutivi portatori di BAV, isolata o nel contesto di sindrome, sono state identificate varianti P/LP solo nel 18% dei casi, ed in particolare in geni associati con malattie ereditarie del connettivo e aneurisma aortico toracico familiare. Le limitazioni delle tecnologie NGS short-read quali la difficoltà a rilevare copy number variations, la resa in regioni complesse del genoma (es l'esone 1 di TGFBRI1), l'identificazione di varianti introniche, possono aver limitato l'identificazione di varianti legate allo sviluppo di BAV o potenzialmente utili nella stratificazione prognostica. Il long-read sequencing nasce per ovviare alle limitazioni sopra descritte. Recentemente il nostro gruppo ha validato la tecnologia long-read Oxford Nanopore in 355 casi raggiungendo una sensibilità almeno pari al short-read sequencing (PNC project INNOVA). Questa nuova piattaforma tecnologica può offrire maggiore sensibilità diagnostica utile a identificare varianti clinicamente rilevanti non riportate in precedenza.

Il progetto ha quindi come obiettivi:

- far luce sul complesso background genetico della bicuspidia valvolare aortica usando la tecnologia NGS long-read che si è già dimostrata superiore al tradizionale approccio short-read
- definire il contributo dei fattori genetici alla prognosi della bicuspidia valvolare aortica mediante metodi di sequenziamento avanzati in una coorte di soggetti altamente fenotipizzata
- valutare l'utilità del long-read sequencing nella diagnosi della bicuspidia valvolare aortica isolata (con o senza aneurisma aortico toracico) e nella bicuspidia valvolare aortica nel contesto di sindromi ereditarie del connettivo
- migliorare la stratificazione del rischio di eventi life-threatening integrando dati clinici, dati genetici e dati imaging.

Inizio Progetto:

01/09/2025

Fine Progetto:

31/08/2027

Costo complessivo del progetto:

100.000,00

Totale quote 5 x mille:

100.000,00

Anno riferimento 5 x mille:

2023

Data percezione fondi 5 x mille:

31/10/2024

Budget

Voce	Quota assegnata
Personale di ricerca	0,00
Apparecchiature	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	80.000,00
Spese di organizzazione	0,00
Elaborazione dati	0,00
Spese amministrative	0,00
Altro: Pubblicazioni e Missioni	20.000,00
	100.000,00