



GENETICA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La predisposizione genetica alla trombosi rappresenta un gruppo di patologie caratterizzate dalla tendenza a soffrire di episodi trombotici. Si ha un **evento trombotico**, venoso o arterioso, quando il sangue (anche in piccole quantità) si coagula all'interno di un vaso sanguigno, aderisce alla sua parete e lo ostruisce in maniera parziale o completa, impedendo il flusso del sangue. Il coagulo prende il nome di *trombo*. Nella maggior parte dei casi si tratta di difetti o alterazioni di uno o più **fattori della coagulazione del sangue**. La coagulazione è un processo molto complesso che prevede l'intervento in successione di molti fattori (proteine) diversi.

I geni, oggi noti, di suscettibilità alla trombosi sono delle **varianti geniche** (mutazioni puntiformi di un singolo nucleotide) che presentano una tale frequenza nella popolazione da essere considerate delle varianti polimorfiche. I geni in considerazione sono quelli relativi al **fattore V di Leiden**, al **fattore II** della coagulazione (protrombina) ed il gene **MTHFR (Metilentetraidrofolato reduttasi)**. Altri geni sono stati associati a stati trombotici, tra i quali: **Fattore XIII, Beta Fibrinogeno, PAI-1, HPA, HFE, APO B, APO E, ACE, AGT**.

-Il **Fattore V** attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina a trombina. I soggetti eterozigoti hanno un rischio 8 volte superiore di sviluppare una trombosi venosa, mentre gli omozigoti hanno un rischio pari a 80 volte. La presenza di entrambe le mutazioni relative al Fattore V aumenta notevolmente il rischio di trombosi.

- La **Protrombina o fattore II** della coagulazione svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa in quanto la sua attivazione in trombina porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo. È stata descritta una **variante genetica** comune nella regione 3' del gene, che è associata ad elevati livelli di protrombina funzionale nel plasma e conseguente aumentato rischio di trombosi, specie di tipo venosa. Negli eterozigoti c'è un rischio di 3 volte di sviluppare una trombosi venosa, l'omozigosi è rara.

- Il **Fattore XIII** è stato associato ad un aumento elevato dell'attività della trombina. La presenza di una mutazione in omozigosi rappresenta pertanto un fattore protettivo contro le trombosi venose, nello stesso tempo può rappresentare un fattore di rischio per emorragia intracerebrale primaria.

-Un polimorfismo del **Beta Fibrinogeno** è associato a livelli plasmatici elevati di fibrinogeno associati prevalentemente a malattia cardiovascolare, ma risultano un fattore di rischio anche per fenomeni di trombosi venosa.

- L'**MTHFR** è un enzima che rimetila l'omocisteina a metionina tramite l'intervento della vitamina B12. Le mutazioni dell'MTHFR possono causare un deficit enzimatico con la comparsa di omocistinemia ed omocistinuria e bassi livelli plasmatici di acido folico. Livelli aumentati di omocisteina nel sangue sono considerati fattori di rischio per malattie vascolari. Il polimorfismo genetico **C677T** causa una riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR pari al 50 %. Recentemente una seconda mutazione del gene MTHFR (**A1298C**) è stata associata ad una ridotta attività enzimatica, specie se in associazione con la mutazione **C677T**.



Laboratori Campisi

- L'**Apolipoproteina B(APO B)** è un costituente fondamentale delle proteine a bassa e molto bassa densità coinvolte nel metabolismo del colesterolo. La mutazione **R3500Q** nel gene che codifica per la proteina **APO B** porta a ipercolesterolemia e conseguente rischio di patologie cardiovascolari.

- Nell'**ACE I/D** la presenza del genotipo D/D (Delezione in Omozigosi) causa un aumento di livelli plasmatici di ACE con un incremento del rischio di patologie cardiovascolari.

- L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (**PAI-1**) rappresenta il principale inibitore del processo di attivazione del plasminogeno nel sangue. E' noto che esso contribuisce alla formazione del trombo e, conseguentemente, all'insorgenza e allo sviluppo di patologie cardiovascolari sia acute che croniche. Il gene **PAI -1** è associato al rischio di malattie coronariche se presente nella forma allelica omozigote 4G/4G.

- **HPA 1 a/b** (Antigene Umano Piastrinico) ha due forme alleliche **a** e **b**; la presenza del polimorfismo b/b o a/b induce uno stato di ipercoagulazione.

-L'**APO E** è una apolipoproteina plasmatica associata al metabolismo dei trigliceridi e coinvolta nel trasporto del colesterolo. Il gene APO E è situato sul cromosoma 19; ne esistono tre diverse isoforme, codificate da tre diverse combinazioni alleliche : **E2** associato a malattie cardiovascolari, **E3** associato al fenotipo normale ed **E4** associato a malattie cardiovascolari e al Morbo di Alzheimer.

Lo studio di queste varianti geniche è indicata in:

- Soggetti con precedenti episodi di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa
- Donne che intendono assumere contraccettivi orali
- Donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza
- Donne con abortività ripetuta
- Donne con precedente figlio con DTN (difetto tubo neurale)
- Gestanti con IUGR, tromboflebite o trombosi placentare
- Soggetti diabetici

TEST GENETICO

Pannello Trombofilia 13 mutazioni (Fatt. V Leiden, Fatt. V Y1702C, Fatt.II, MTHFR (C677T, A1298C), Beta Fibrinogeno, PAI-1, Fattore XIII, HPA, ACE, ApoE, ApoB, AGT)

Diagnosi Molecolare di Trombofilia Ereditaria per Analisi di Mutazione dei Geni del Fattore V, Fattore II e MTHFR, AGT, ACE; APO E, APOB, Fattore XIII, PAI-1, HPA, Beta Fibrinogeno mediante tecnica reverse dot blot.