

Marcello Disertori, Silvia Mazzola, Eloisa Arbustini

CARDIOPATIA GENETICA SULL'ALTOPIANO DI PINÉ

STUDIO DI POPOLAZIONE PER LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA ATRIALE
DA ALTERAZIONE DEL PRECURSORE A DEL PEPTIDE NATRIURETICO

**INFORMAZIONI
PER LA POPOLAZIONE**



A.L.M.A.C. ONLUS

ASSOCIAZIONE PER LA LOTTA ALLE MALATTIE
CARDIOVASCOLARI E AIUTO ALIMENTARE

«Sergio Monopoli»

STUDIO DI POPOLAZIONE
PER LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA ATRIALE
DA ALTERAZIONE DEL PRECURSORE A
DEL PEPTIDE NATRIURETICO

**INFORMAZIONI
PER LA POPOLAZIONE**

Dott. Marcello Disertori

Responsabile Scientifico dello Studio

Già Direttore dell'Unità Operativa di Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento

Dott.ssa Silvia Mazzola

Già Borsista per lo Studio di popolazione

Consulente Genetista dell'APSS della Provincia di Trento

Prof.ssa Eloisa Arbustini

Direttrice Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari,

IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia

CENTRI PARTECIPANTI

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento: Unità Operativa di Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara (dott. Roberto Bonmassari, dott.ssa Silvia Quintarelli, dott. Massimiliano Marini, dott. Giovanni D'Onghia, dott.ssa Elena Dal Piaz); Dipartimento Provinciale di Laboratorio e Servizio di Genetica Clinica (dott. Patrizio Caciagli, dott.ssa Emanuela Toffalori, dott.ssa Serena Belli); U.O di Radiologia dell'Ospedale Santa Chiara (dott. Mauro Recla)

Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia (dott.ssa Maurizia Grasso, dott. Andrea Pilotto)

Laboratorio di Biofisica e Biosegnali, Università degli Studi di Trento, Dipartimento di Fisica e Biotech di Trento (dott.ssa Flavia Ravelli, dott.ssa Michela Masè, dott. Alessandro Cristoforetti)

Comune di Baselga di Piné (dott. Ugo Grisenti, dott. Paolo Lazzaro)

Sindaci e medici di Medicina Generale di Baselga di Piné, Bedollo, Segonzano, Albiano, Fornace

Progetto cofinanziato dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Trento e Rovereto (CARITRO)

Il testo è stato pubblicato con la collaborazione dell'Associazione per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari (ALMAC onlus)



Negli anni 2010-2015 sull'Altopiano di Piné e zone limitrofe è stato effettuato uno studio di popolazione per identificare i soggetti portatori della mutazione del gene NPPA che è responsabile di una nuova cardiopatia genetica: la cardiomiopatia dilatativa atriale. Questo testo vuole riassumere in modo estremamente semplice la storia del progetto, il quadro clinico della malattia e le caratteristiche della mutazione genetica, come guida per l'intera popolazione della zona.

Vengono chiariti i rischi di malattia, le necessità o meno di consulenza medica periodica per le varie fasce di popolazione, e le possibilità di studio genetico e di consulenza genetica preconcezionale.

È presente anche un'appendice con i lavori di riferimento, i dati sulla pubblicizzazione dello studio a livello generale ed a livello della popolazione interessata.

Lo studio di popolazione è stato effettuato grazie a un finanziamento della Fondazione Caritro (Cassa di Risparmio di Trento e Rovereto) e grazie al sostegno dell'APSS della Provincia di Trento, del Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia e del Laboratorio di Biofisica e Biosegnali dell'Università degli Studi di Trento, Dipartimento di Fisica e Biotech di Trento.

Il testo è stato pubblicato con la collaborazione di ALMAC onlus (Associazione per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari).

Esprimiamo il più sentito ringraziamento alle sopra citate Istituzioni ed Associazioni, ai Comuni e a tutte le persone che hanno collaborato alla realizzazione di questo studio, ed in particolare alla popolazione dell'Altopiano di Piné e delle zone limitrofe.





Indice

1.	Storia dello studio di popolazione.....	7
2.	Quadro clinico della malattia.....	9
3.	Brevi note di genetica.....	11
4.	Genetica di popolazione.....	15
5.	Studio di popolazione.....	17
6.	Consigli per i soggetti originari della zona.....	21
7.	Allegati.....	22



1 Storia dello studio di popolazione

Negli anni '80 del secolo scorso presso la Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento vennero ricoverati alcuni pazienti con quadro clinico cardiologico simile, mai segnalato precedentemente nella letteratura medica. I pazienti provenivano tutti dalla zona dell'Altopiano di Piné o dalle zone limitrofe. Ad una approfondita anamnesi familiare risultava come i pazienti appartenessero tutti ad alcuni ceppi familiari.

Altri pazienti con la stessa patologia vennero osservati nei venti anni successivi, permettendo di mettere a fuoco completamente il quadro clinico della malattia, identificata come una cardiomiopatia dilatativa atriale su base genetica.

Negli anni 2000 si sono rese disponibili sofisticate metodiche di studio genetico e, presso il Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari di Pavia, è stata identificata l'alterazione genetica responsabile della malattia, costituita da una mutazione del gene NPPA.

Su queste basi è stato costituito un gruppo di ricerca multidisciplinare, formato dalle U.O. di Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento, dal Dipartimento di Laboratorio e Servizio di Genetica Clinica dell'APSS di Trento, dal Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari di Pavia e dal Laboratorio di Biofisica e Biosegnali dell'Università di Trento.

Dopo l'approvazione del Comitato Etico dell'APSS della Provincia di Trento in data 23 giugno 2010, è stato avviato nel 2010 uno studio di popolazione che ha coinvolto circa 600 persone dei comuni di Baselga di Piné, Bedollo, Albiano, Segonzano, Fornace (**Figura 1**). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica e cardiologica (compreso l'elettrocardiogramma) e a prelievo per studio genetico (previo consenso informato scritto). I dati dello studio sono stati pubblicati sulle principali riviste cardiologiche e genetiche internazionali (**Figura 2**), mentre una serie di incontri con le popolazioni interessate ha permesso di diffondere le informazioni in sede locale. Questo testo riassume tutte le informazioni che riteniamo debbano essere fornite alle popolazioni interessate.



Figura 1. Le zone di provenienza dei pazienti con la mutazione genetica:
Altopiano di Piné e zone limitrofe.

2 Quadro clinico della malattia

Il quadro clinico della cardiomiopatia dilatativa atriale è caratterizzato da alterazioni sia elettrocardiografiche che emodinamiche.

Le alterazioni elettrocardiografiche sono inizialmente caratterizzate da bradicardia sinusale, anche marcata. Successivamente compaiono episodi di irregolarità del ritmo cardiaco (flutter atriale, tachicardia atriale, fibrillazione atriale) ed episodi di silenzio atriale. Il quadro finale è caratterizzato da una completa paralisi atriale con ritmo di sostituzione (giunzionale) che tende a rallentare con il tempo. Possono essere presenti aritmie ventricolari, anche ripetitive, con episodi di tachicardia ventricolare non-sostenuta.

In contemporanea alle alterazioni elettriche si osserva un progressivo ingrandimento di entrambi gli atri fino a giungere al quadro di atri giganti. Le pareti dell'atrio vanno incontro ad un processo progressivo di sclerosi ben evidenziabile durante lo studio elettrofisiologico endocavitario e con la risonanza magnetica con captazione tardiva del gadolinio, come documentato presso il Laboratorio di Biofisica e Biosegnali dell'Università di Trento. La notevole dilatazione atriale determina uno sfianamento degli anelli delle valvole atrioventricolari per cui nella fase avanzata della malattia sono costantemente presenti un'importante insufficienza sia della valvola mitrale che della valvola tricuspide. Anche il ventricolo destro si dilata in questa fase della malattia, mentre il ventricolo sinistro mantiene dimensioni e capacità contrattili quasi normali per moltissimi anni.

L'ingrandimento atriale con sostituzione sclerotica della parete è alla base di un potenziale rischio trombo-embolico. In molti casi il primo sintomo della malattia è proprio un episodio embolico cerebrale secondario alla patologia atriale. Il quadro clinico comincia a manifestarsi in età adulta e l'evoluzione successiva avviene nel corso di molti anni.

Con le attuali terapie è possibile ridurre il rischio trombo-embolico, controllare le aritmie, anche con l'impianto di pace-maker o defibrillatori, e controllare l'evoluzione dello scompenso cardiaco. I pazienti devono tuttavia essere seguiti strettamente presso la Cardiologia.

Autosomal Recessive Atrial Dilated Cardiomyopathy With Standstill Evolution Associated With Mutation of *Natriuretic Peptide Precursor A*

Marcello Disertori, MD*; Silvia Quintarelli, MD; Maurizia Grasso, PhD; Andrea Pilotto, BS; Nupoor Narula, BS; Valentina Favalli, BME; Camilla Canclini, BS; Marta Diegoli, PhD; Silvia Mazzola, MD; Massimiliano Marini, MD; Maurizio Del Greco, MD; Roberto Bonmassari, MD; Michela Masè, PhD; Flavia Ravelli, PhD; Claudia Specchia, PhD; Eloisa Arbustini, MD*

Background - Atrial dilatation and atrial standstill are etiologically heterogeneous phenotypes with poorly defined nosology. In 1983, we described 8-years follow-up of atrial dilatation with standstill evolution in 8 patients from 3 families. We later identified 5 additional patients with identical phenotypes: 1 member of the largest original family and 4 unrelated to the 3 original families. All families are from the same geographic area in Northeast Italy.

Methods and Results - We followed up the 13 patients for up to 37 years, extended the clinical investigation and monitoring to living relatives, and investigated the genetic basis of the disease. The disease was characterized by: (1) clinical onset in adulthood; (2) biatrial dilatation up to giant size; (3) early supraventricular arrhythmias with progressive loss of atrial electric activity to atrial standstill; (4) thromboembolic complications; and (5) stable, normal left ventricular function and New York Heart Association functional class during the long-term course of the disease. By linkage analysis, we mapped a locus at 1p36.22 containing the *Natriuretic Peptide Precursor A* gene. By sequencing *Natriuretic Peptide Precursor A*, we identified a homozygous missense mutation (p.Arg150Gln) in all living affected individuals of the 6 families. All patients showed low serum levels of atrial natriuretic peptide. Heterozygous mutation carriers were healthy and demonstrated normal levels of atrial natriuretic peptide.

Conclusions - Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy is a rare disease associated with homozygous mutation of the *Natriuretic Peptide Precursor A* gene and characterized by extreme atrial dilatation with standstill evolution, thromboembolic risk, preserved left ventricular function, and severely decreased levels of atrial natriuretic peptide. (*Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6:27-36.)

Figura 2. Titolo e abstract del lavoro principale sulla nuova mutazione genetica alla base della cardiomiopatia dilatativa atriale, pubblicato sulla rivista ufficiale della Società Americana di Cardiologia "Circulation Cardiovascular Genetics" nel 2013.

3 Brevi note di genetica

L'informazione genetica dell'uomo è contenuta all'interno delle cellule e in particolare a livello del nucleo e dei mitocondri. Il nucleo contiene la cromatina, sostanza costituita da acido desossiribonucleico (DNA) e proteine. Il DNA è una lunga molecola (circa 2 metri per ogni cellula) contenuta all'interno del nucleo in forma compattata (**Figura 3**). La cromatina forma strutture chiamate cromosomi. Il corredo cromosomico dell'uomo è costituito nelle cellule somatiche da 23 coppie di cromosomi, uno di origine materna ed uno di origine paterna, mentre nelle cellule germinali (ovociti e spermatozoi) da una sola serie di 23 cromosomi.

All'interno dei cromosomi sono presenti i geni, frammenti di DNA che contengono l'informazione per la produzione di una proteina o di una parte di essa (ed esplicano in tal modo i loro effetti sull'organismo). Per ogni gene vi sono due alleli (uno di origine materna e uno di origine paterna) che possono essere uguali (omozigosi) o diversi (eterozigosi).

Vi sono continue mutazioni del patrimonio genetico, di cui la maggioranza è priva di significato. Alcune sono utili e servono (nel lungo periodo) a selezionare gli individui per favorirne l'adattamento. Solo poche mutazioni sono la causa di patologie chiamate "malattie genetiche".

Le malattie genetiche sono di vario tipo a seconda della sede e del tipo di mutazione. La cardiomiopatia dilatativa atriale è una malattia "monogenica", che cioè coinvolge un solo gene: NPPA, il gene precursore del peptide natriuretico atriale (mutazione missenso p.Arg150Gln), localizzato sul cromosoma 1 in posizione 1p36.22 (**Figura 4**).

La modalità di trasmissione della patologia è autosomica recessiva. Le patologie genetiche autosomiche recessive si manifestano solo negli omozigoti, cioè è necessario che entrambi gli alleli alterati del gene siano presenti per sviluppare la malattia. Nel caso di coppie in cui entrambi i genitori siano eterozigoti (portatori sani) ci sono le seguenti probabilità:

- a) 1 su 4 che il figlio sia sano, non portatore del gene mutato;
- b) 2 su 4 che il figlio abbia la mutazione in eterozigosi e sia quindi un portatore sano;

c) 1 su 4 che il figlio sia omozigote per la mutazione, e dunque ammalato (Figura 5).

Nel caso in cui uno solo dei genitori sia eterozigote e l'altro senza la mutazione il figlio sarà sano, ma con una probabilità su 2 di essere portatore sano della mutazione, che potrà poi trasferire ai figli con le stesse modalità.

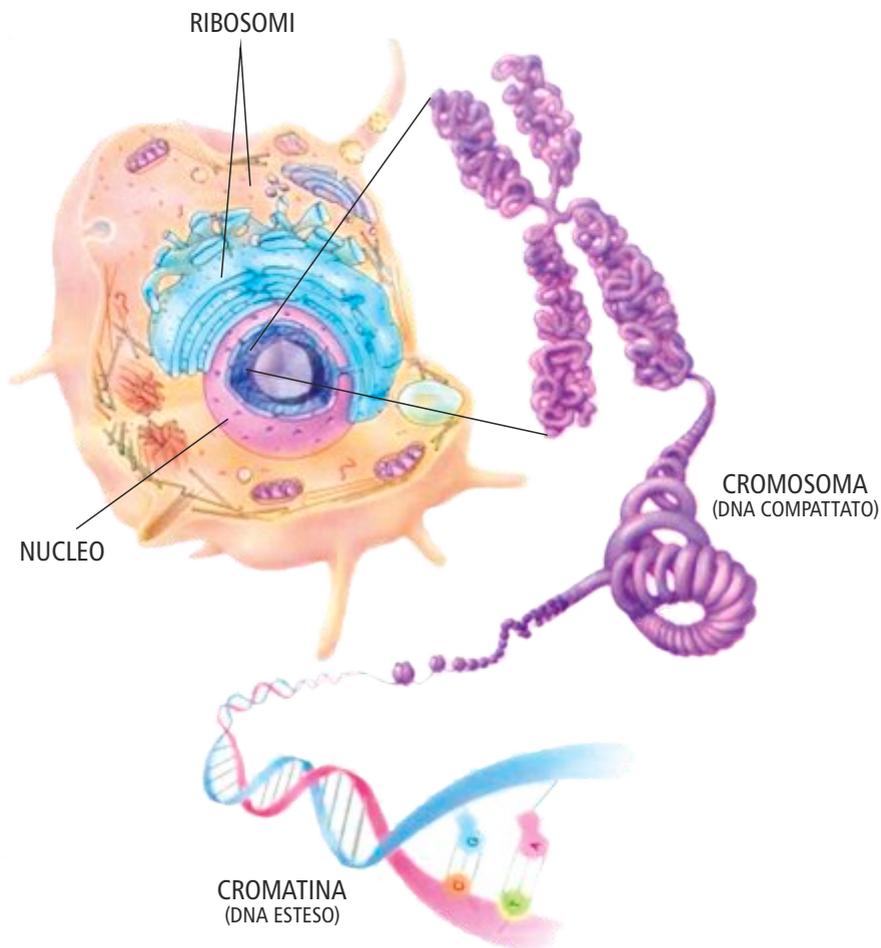


Figura 3. Cellula con all'interno del nucleo la molecola di DNA attorcigliata (in viola).

LA CARDIOMIOPATIA DILATATIVA ATRIALE È ASSOCIATA AD UNA ALTERAZIONE DEL GENE NPPA (NATRIURETIC PEPTIDE PRECURSOR A)



IL PEPTIDE NATRIURETICO ATRIALE HA UN RUOLO IMPORTANTE DURANTE LO SVILUPPO DEL CUORE E NEL MANTENERE L'OMEOSTASI CARDIOVASCOLARE

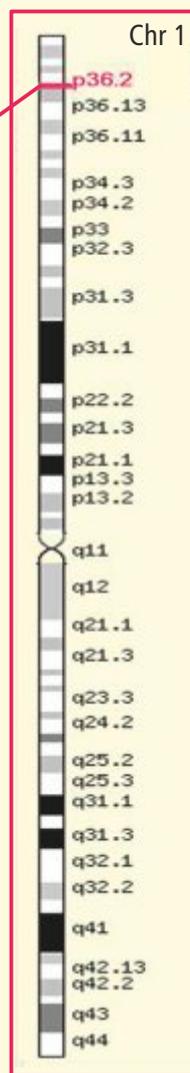


Figura 4. Localizzazione del gene NPPA sul cromosoma 1 e sintesi del suo meccanismo di azione.

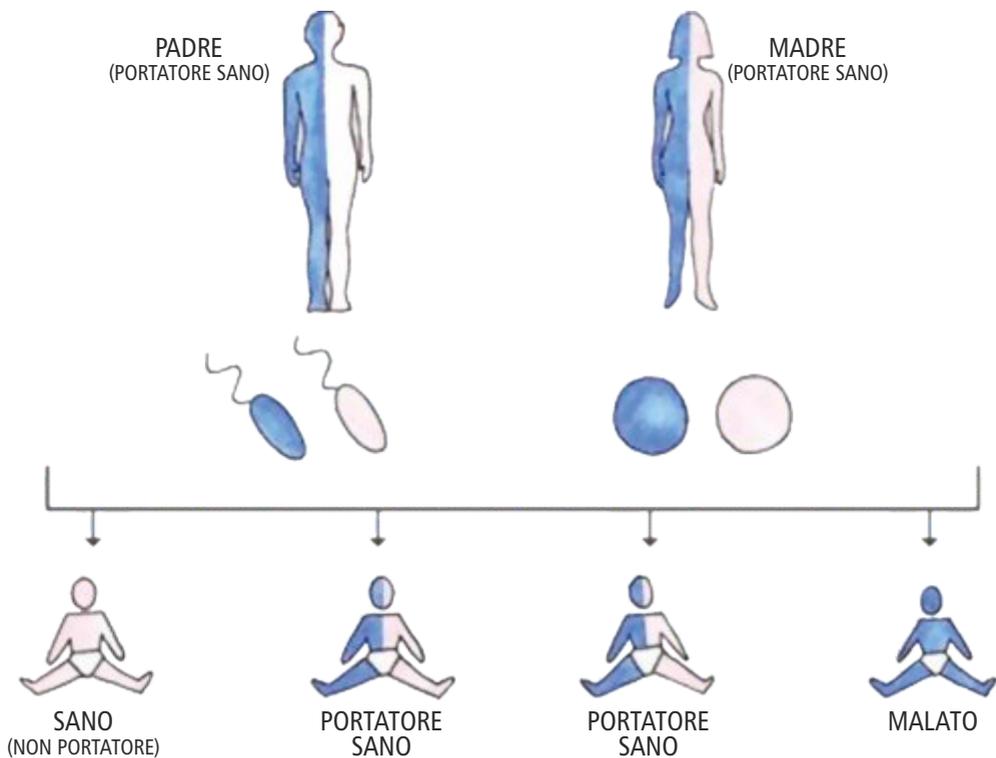


Figura 5. Malattie genetiche autosomiche recessive come la cardiomiopatia dilatativa atriale riscontrata sull'Altopiano di Piné e zone limitrofe, con trasmissione di tipo mendeliano.

Modalità di trasmissione della mutazione quando entrambi i genitori sono eterozigoti (portatori sani):

- 1 probabilità su 4 che il figlio sia sano, non portatore del gene mutato;
- 2 probabilità su 4 che il figlio abbia la mutazione in eterozigosi e sia quindi un portatore sano;
- 1 probabilità su 4 che il figlio sia omozigote per la mutazione, e dunque ammalato.

4 Genetica di popolazione

La mutazione del NPPA risale verosimilmente a molti secoli fa e si è potuta diffondere nell'isolato geografico per una serie di motivi.

Effetto fondatore ed effetto collo di bottiglia

Verosimilmente uno o più soggetti con la mutazione, anche solo in eterozigosi, si sono inseriti in una piccola comunità (effetto "fondatore") o sono stati tra i pochi sopravvissuti di una qualche epidemia che ha spopolato il villaggio (effetto "collo di bottiglia"), come ad esempio potrebbe essere avvenuto con una delle epidemie di peste che hanno flagellato la zona dal 1300 al 1600. Nell'area interessata dalla malattia, oltre alle epidemie di peste, vi sono state due gravi epidemie di colera nella prima metà dell'Ottocento e due gravi epidemie di spagnola e una di tifo nella prima metà del Novecento. Questa stessa zona è stata gravata, inoltre, da una grande povertà fino al Novecento con patologie da denutrizione che hanno spinto a un'ampia emigrazione.

Il dato indispensabile è che il portatore, o i portatori, della mutazione si siano trovati in un certo momento in una comunità molto piccola. In queste condizioni la mutazione, che forse era presente da tempo, ma si diluiva in un'ampia popolazione, è diventata frequente nella nuova popolazione durante la sua fase di sviluppo (Figura 6).

Fitness (capacità riproduttiva) genetica non compromessa

La malattia si sviluppa nell'adulto e, in assenza di cure (come nei secoli scorsi), determina la morte dopo la fase riproduttiva permettendo quindi la trasmissione della mutazione ai figli anche da parte degli omozigoti.

Inincrocio

I paesi interessati dalla malattia sono rimasti poco popolosi e fuori dalle vie del commercio fino al Novecento. Popolazioni inferiori ai 400-500 abitanti e con pochi collegamenti esterni portano alla possibilità che, dopo alcune generazioni, i soggetti la cui parentela reciproca risale ad alcune ge-

nerazioni precedenti, possano incrociarsi e siano quindi tra loro imparentati. Inoltre nella realtà locale di zone estremamente povere i matrimoni, anche tra consanguinei stretti, venivano autorizzati e favoriti (con dispensa vescovile) per evitare la suddivisione eccessiva dei piccoli appezzamenti di terreno coltivabile.

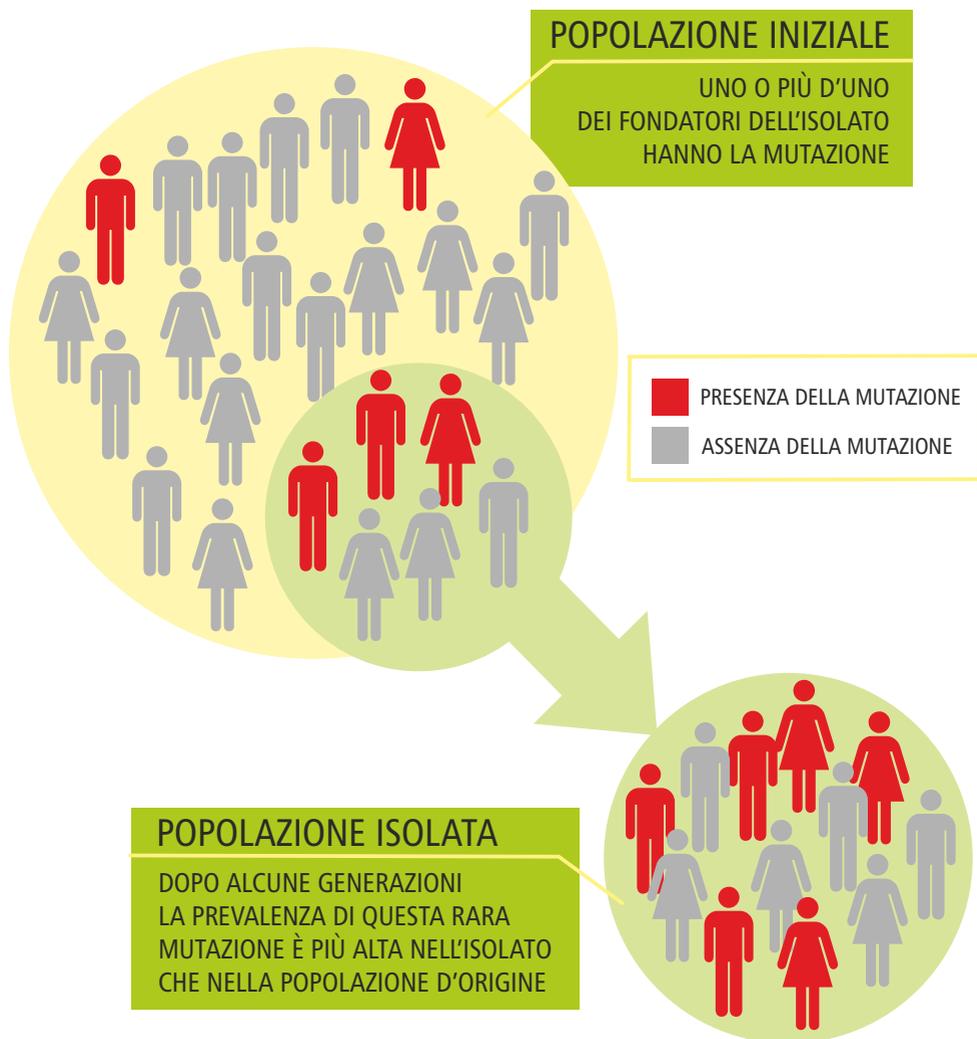


Figura 6. Effetto fondatore. La mutazione in una popolazione ridotta diventa percentualmente più frequente. Per ulteriori precisazioni vedi testo.

5 Studio di popolazione

Pravia autorizzazione del Comitato Etico Aziendale, lo studio di popolazione è iniziato nel luglio 2010 e si è concluso nel luglio 2015. In totale sono stati analizzati 794 pazienti con anamnesi e visita cardiologica, valutazione genetica con ricostruzione dell'albero genealogico, elettrocardiogramma, test di laboratorio e test genetici. Nei casi in omozigosi ed eterozigosi gli esami sono stati più approfonditi. In particolare in tutti gli eterozigoti, e in parte dei non portatori della mutazione, è stato eseguito un ecocardiogramma per una esatta definizione dei volumi atriali e ventricolari, per lo studio della funzione di pompa del cuore e per il funzionamento delle valvole cardiache. Tutti gli esami sono stati eseguiti previo consenso scritto ed i risultati sono coperti dalla più completa privacy. Le modalità organizzative dello studio sono riportate nelle **Figura 7**.

Per la sensibilizzazione dei pazienti nei riguardi dello studio di popolazione sono state effettuate numerose conferenze nei vari paesi interessati e vi è stata una notevole collaborazione da parte dei Sindaci, delle Autorità preposte locali e dei medici di Medicina Generale. In particolare il Comune di Baselga di Piné ha messo a disposizione un ambulatorio medico.

Nella **Tabella 1** sono riportati i numeri dei soggetti appartenenti ai vari gruppi: malati con mutazione genetica in omozigosi, portatori sani con mutazione genetica in eterozigosi, pazienti senza mutazione genetica. Oltre ai soggetti della zona interessata dalla malattia è stato studiato anche un gruppo di 200 pazienti di un'altra zona italiana per un confronto. Nessun soggetto della zona di controllo presentava la mutazione del NPPA.

I malati sono già in terapia presso la U.O. di Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento. Gli 88 eterozigoti (il 15% della popolazione studiata nella zona) al momento dello studio non presentavano il quadro clinico della malattia. Possono tuttavia trasmettere la mutazione genetica ai figli e pertanto sono stati tutti sottoposti a consulenza genetica, anche di tipo preconcezionale se in età fertile.

GRUPPI DI SOGGETTI	NON ANALIZZATI GENETICAMENTE	OMOZIGOTI MUTATI	ETEROZIGOTI (PORTATORI SANI DELLA MUTAZIONE)	NON PORTATORI DELLA MUTAZIONE	TOTALE ANALIZZATI GENETICAMENTE	TOTALE
SOGGETTI MALATI	–	8	–	–	8*	8*
	5	–	–	–	–	5*
FAMILIARI DEI SOGGETTI MALATI	–	–	42	37	79	79
SOGGETTI SOTTO I 18 ANNI	–	1**	2	2	5	5
1° GRUPPO DI CONTROLLO NELL'AREA INTERESSATA	–	–	44	463	507	507
2° GRUPPO DI CONTROLLO FUORI DALL'AREA INTERESSATA	–	–	–	200	200	200
TOTALE	5	9***	88***	702	794	799

* 5 pazienti con la malattia ed appartenenti alle stesse famiglie degli omozigoti, sono deceduti prima della disponibilità del test genetico nel corso degli ultimi 20 anni; un paziente con la malattia e con omozigosi al test genetico è deceduto lo scorso anno per scompenso cardiaco refrattario dopo intervento chirurgico di anuloplastica mitralica e tricupidale;

** minorenni asintomatici;

*** 97 pazienti a rischio per l'evoluzione della patologia cardiaca e/o per il rischio riproduttivo, per i quali è stata fatta consulenza genetica.

Tabella1. Risultati dello studio di popolazione. La casistica è stata suddivisa tra omozigoti mutati (malati), eterozigoti (portatori sani) e non portatori della mutazione. Dati relativi alla zona interessata dalla malattia e ad una zona differente studiata per controllo. In totale sono stati analizzati dal punto di vista genetico 794 soggetti.

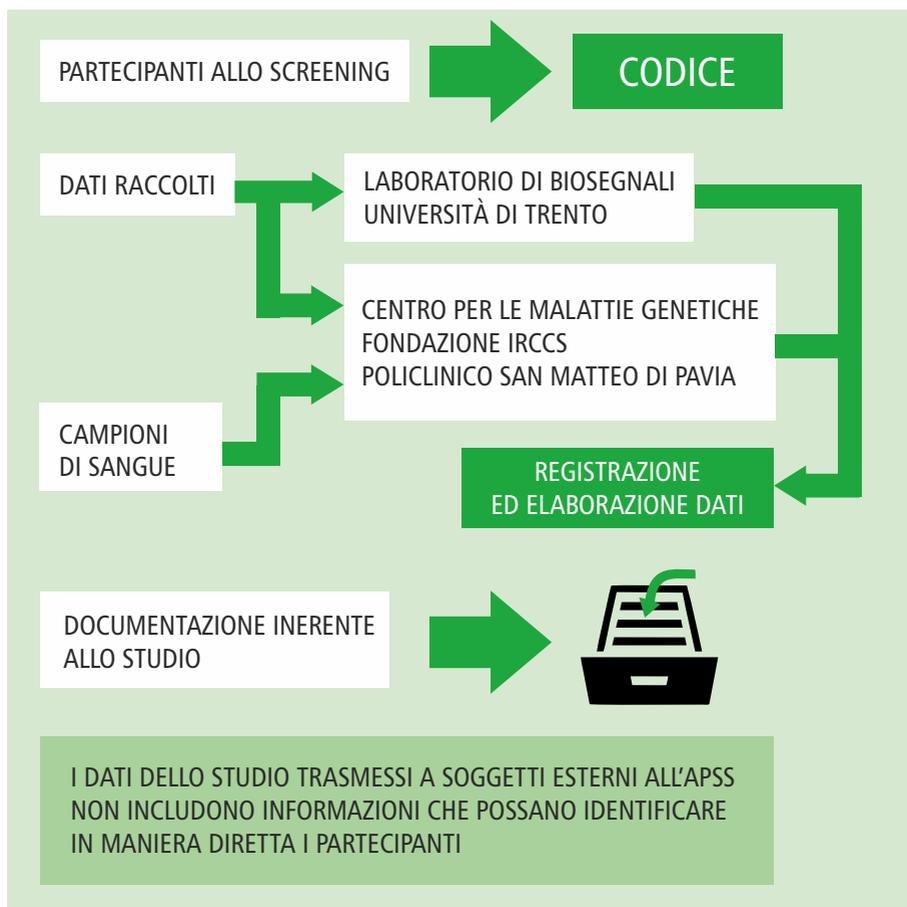


Figura 7. Schema dello studio di popolazione.



6 Consigli per i soggetti originari della zona

In base ai risultati dello studio riteniamo che:

- 1** Gli **omozigoti viventi**, ovvero i malati (8 pazienti), dovrebbero continuare ad essere seguiti presso la Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento con controlli cardiologici ravvicinati, sia clinici (visita cardiologica), che strumentali (ECG, ECO, Holter, controllo pace-maker o defibrillatore), visto il possibile rischio trombo-embolico e la possibilità di evoluzione verso un peggioramento del compenso cardiocircolatorio e delle aritmie.
- 2** Per quanto riguarda gli **eterozigoti** (88 soggetti), questi non presentano attualmente il quadro clinico della malattia e sono stati definiti portatori sani. Non possiamo tuttavia escludere totalmente che nel tempo possano manifestare qualche segno minore della malattia. In caso di sintomi quali bradicardia marcata, tachicardia od eventi neurologici, dovrebbero essere controllati presso la Cardiologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento che dispone di tutte le informazioni relative a questa rara malattia.
- 3** Per quanto riguarda la **popolazione originaria della zona interessata** dalla malattia, sarebbe indicata una consulenza genetica (da effettuarsi presso il Servizio di Genetica Clinica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento) per valutazione preconcezionale, limitatamente alle persone in età fertile che intendano programmare una gravidanza. Uno dei revisori della rivista *Circulation Cardiovascular Genetics* (rivista ufficiale della Società Americana di Cardiologia) ha commentato il lavoro con queste parole: *"The implications of this study for the local population in North-East Italy are substantial and suggest that all couples contemplating pregnancy should undergo genetic testing"*. (Le implicazioni di questo studio sono molto importanti per la popolazione dell'Italia del Nord-Est (intesa come Altopiano di Piné e zone limitrofe) e suggeriscono che tutte le coppie che intendano programmare una gravidanza dovrebbero sottoporsi a test genetico).
- 4** Per i soggetti già studiati e risultati **non portatori della mutazione**, sono indicati solo i normali controlli della popolazione generale.

7 Allegati

BIBLIOGRAFIA SU RIVISTE SCIENTIFICHE

1. Disertori M, Guarnerio M, Vergara G, Del Favero A, Bettini R, Inama G, Rubertelli M, Furlanello F. **Familial endemic persistent atrial standstill in a small mountain community: review of eight cases.** Eur Heart J. 1983 May;4(5):354-61.
2. Disertori M, Marini M, Cristoforetti A, Dallafior D, Nollo G, Centonze M, Ravelli F, Zeni P, Del Greco M, Gramegna L, Pasotti M, Arbustini E. **Enormous bi-atrial enlargement in a persistent idiopathic atrial standstill.** Eur Hear J 2005 Nov;26(21):2276.
3. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, Canclini C, Diegoli M, Mazzola S, Marini M, Del Greco M, Bonmassari R, Masè M, Ravelli F, Specchia C, Arbustini E. **Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A.** Circ Cardiovasc Genet. 2013 Feb;6(1):27-36.
4. Disertori M, Masè M, Marini M, Mazzola S, Cristoforetti A, Del Greco M, Kottkamp H, Arbustini E, Ravelli F. **Electroanatomic mapping and late gadolinium enhancement MRI in a genetic model of arrhythmogenic atrial cardiomyopathy.** J Cardiovasc Electrophysiol. 2014 Sep;25(9):964-70.
5. Disertori M, Masè M, Narula N, Mazzola S, dal Piaz EC, Quintarelli S, Cristoforetti A, Marini M, Ravelli F, Arbustini E. **Atrial fibrillation and NPPA gene p.S64R mutation: are cardiologists helpless spectators of healthy mutation carriers?** J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Mar;17(3):177-80.

ARTICOLI PRINCIPALI SULLA STAMPA

Trentino, 25 novembre 2012: **Paralisi atriale, si può curare.**

Trentino mese, gennaio 2013: **Il cuore che batte e si ingrossa a Piné.**

L'Adige, 20 gennaio 2013: **Cardiopatia prevenzione e cure.**

Vita Trentina, 27 gennaio 2013: **Altopiano monitorato.**

Corriere della Sera, 17 febbraio 2013: **Il segreto dei cuori "giganti" custodito dalle montagne.**

Sentire, luglio 2013: **La cardiopatia genetica tipica del Trentino.**

PRESENTAZIONI UFFICIALI DELLO STUDIO

Trento, 24 novembre 2012, Fondazione Caritro: **Dal Trentino i risultati della ricerca su una nuova cardiopatia genetica.**

Venezia, Venice Arrhythmias 13th Edition 27-31 October 2013: **Genetics of AF: what's new?**

ELENCO INCONTRI INFORMATIVI CON LA POPOLAZIONE

Baselga di Piné: 6 settembre 2010; 12 settembre 2010; 22 settembre 2010; 18 gennaio 2013 | Bedollo: 4 febbraio 2011; 11 febbraio 2013 | Albiano: 4 marzo 2013 | Sogno: 11 marzo 2013 | Fornace: 15 novembre 2013.

Valutazione finale dello studio da parte dei consulenti esterni della Fondazione Caritro (2016)

"[...] la valutazione complessiva del progetto è ottima. Si è trattato di una ricerca genetica e clinica esemplare sul piano traslazionale.

È stato un esempio di ottima collaborazione fra ricercatori di base e cardiologi-clinici, palestra di formazione per giovani ricercatori. Secondo il giudizio dell'esperto i risultati del progetto hanno grande valenza scientifica, in quanto hanno consentito di individuare le basi genetiche di una nuova entità nosografica di malattia cardiaca, ovvero una cardiomiopatia atriale dovuta ad una mutazione missenso del gene codificante il precursore A del peptide natriuretico (ormone secreto a livello atriale), trasmissibile attraverso un'eredità mendeliana recessiva in omozigosi. Si tratta di una vera e propria scoperta.

Lo screening genetico può identificare i portatori eterozigoti sani, con le inerenti conseguenze in termine di counseling genetico. Tale scoperta è frutto di un lavoro dove sono confluite competenze cliniche e scientifiche di base.

Il valore della scoperta è stato riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale, con la pubblicazione in Circulation Cardiovascular Genetics dell'American Heart Association. Gli autori meritano un plauso. Particolarmente lodevoli sono stati gli incontri organizzati con la popolazione interessata, anche con risonanza mediatica".



A.L.M.A.C. ONLUS

ASSOCIAZIONE PER LA LOTTA ALLE MALATTIE
CARDIOVASCOLARI E AIUTO ALIMENTARE

«Sergio Monopoli»