

Laboratorio di Cardiologia Molecolare Area Medicina Sperimentale

Istituto Scientifico di Pavia

Via S. Maugeri, 10

Tel. 0382.592040

e-mail: silvia.priori@fsm.it

Link esterni:

[Orphanet](#)

[Gene Tests](#)

[New York University – cardiovascular genetics](#)

[Gene connection for the heart](#) (per utenti esperti)

Responsabile: **Prof.ssa Silvia G. Priori**

Personale dell'Unità Operativa

Staff clinico: Carlo Napolitano (cardiologo), Raffaella Bloise (genetista), Nicola Monteforte (cardiologo), Andrea Mazzanti, Patrizia Latene (infermiera), Sara Albertini (infermiera); *staff laboratorio:* Mirella, Memmi (biologo), Marco Denegri (biologo), Francesco Lodola (biologo), Luciana De Giuli (biologo), Janni Nastoli (biologo), Patrick Gambelli (biologo), Valeria Novelli (Biologo), Rossana Bongianino (Biologo), Barbara Colombi (biologo), Valentina Leccioli (biologo),. *Staff segretaria:* Francesca Giovannoni (segretaria amministrativa), Claudia Bossi (segreteria scientifica), Annamaria Marangon (segreteria pazienti).

Il servizio di Cardiologia Molecolare della Fondazione Maugeri svolge attività clinica e attività di ricerca sia epidemiologica che sperimentale nel campo delle cardiopatie ereditarie e con particolare riguardo alle malattie aritmogene ed alla morte improvvisa, per le quali questa U.O. rappresenta un Centro di riferimento a livello Europeo.

Attività Clinica

L'ambulatorio di Cardiologia Molecolare eroga servizio clinico ambulatoriale ove i pazienti vengono riferiti per la diagnosi e la gestione delle patologie aritmogene ereditarie quali sindrome del QT-Lungo e del QT corto, Tachicardia Catecolaminergica, Sindrome di Brugada e displasia aritmogena del ventricolo destro.

I medici del gruppo svolgono attività quotidiana che include tutti gli esami cardiologici clinici non invasivi (ECG, Holter, Ecocardiografia, ECG da sforzo, tilt test, elettrocardiografia ad alta amplificazione) e coordinano eventuali esami da eseguire con altri servizi all'interno del ospedale per la diagnostica avanzata. L'attività è completata da tecniche di monitoraggio elettrocardiografico a lungo termine (ECG settimanali e ECG monitor impiantabili con periodi di monitoraggio fino a due anni) indicate per particolari problemi diagnostici. L'ambulatorio costituisce un Centro di riferimento nazionale per queste patologie.

Laboratorio di diagnostica molecolare

L'attività clinica della Cardiologia Molecolare è affiancata da un laboratorio di diagnostica molecolare che offre il servizio di diagnosi genetica. Il laboratorio è equipaggiato con sequenziatori automatici di DNA a 96 capillari, un sistema per next generation sequencing (NGS, tecnica sequenziamento genico nuova tecnologia) e sistemi robotizzati per la manipolazione dei campioni.

Il laboratorio, convenzionato SSN svolge circa 500 analisi/anno e rappresenta il principale laboratorio italiano per la genetica delle patologie aritmogene ereditarie.

Attività di Ricerca

Oltre al servizio clinico di diagnostica genetica, presso l'unità operativa di Cardiologia Molecolare è attivo un team di ricercatori che svolge diverse attività di ricerca di base con un particolare interesse verso la ricerca traslazionale con impatto clinico diretto. Le linee principali di ricerca del Laboratorio sono:

- Identificazione di nuovi geni malattia. I ricercatori della Cardiologia Molecolare diretti dalla Prof.ssa Silvia G. Priori possono vantare l'identificazione di tre nuovi geni malattia, il gene RyR2 implicato nella tachicardia ventricolare catecolaminergica (CPVT), il gene CACNA1c nella sindrome di Timothy (aritmie QT prolungato e cardiopatie congenite) ed il gene KCNJ2 per la variante 3 di sindrome del QT corto (SQTS).
- Caratterizzazione *in vivo* ed *in vitro* delle conseguenze delle mutazioni identificate nei pazienti. Gli studi *in vitro* si avvalgono di tecniche di mutagenesi ed espressione delle mutazioni in sistemi cellulari. Gli studi *in vivo* consistono nello sviluppo ed analisi fenotipica di modelli transgenici nei quali viene ricreata la patologia di interesse. Sia i modelli *in vitro* che quelli *in vivo* risultano particolarmente utili per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici delle malattie oggetto di studio e per l'identificazione e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. In questi modelli sono state condotte numerose osservazioni di tipo terapeutico con potenziale applicabilità in ambito clinico come ad esempio l'identificazione di marker di risposta terapeutica sulla base dell'espressione *in vitro* delle mutazioni del gene SCN5A.
- Più recentemente abbiamo intrapreso un programma di lavoro nell'area delle IPS (Induced Pluripotent Stem cells). Il progetto è finalizzato alla produzione di cellule cardiache a partire dai fibroblasti ottenuti dai biopsie cutanee di pazienti con mutazioni genetiche. Utilizzando tecniche di riprogrammazione genetica abbiamo ottenuto cellule cardiache da pazienti affetti da tachicardia polimorfa catecolaminergica. In questo modello saranno studiate nuove possibilità per la correzione del fenotipo.
- Un programma di particolare rilevanza è rappresentato dalla ricerca nel campo della **terapia genica**. Nel corso del 2011 abbiamo utilizzato con successo un vettore virale "avanzato" costruito sulla base di virus adeno-associati (virus non patogeni comunemente presenti nel ambiente) per il trasferimento del gene normale nelle cellule cardiache. In un lavoro pubblicato nel Gennaio 2012 abbiamo riportato i primi risultati di questo progetto a lungo termine. In particolare abbiamo dimostrato una completa normalizzazione del fenotipo (scomparsa delle aritmie e delle anomalie ultrastrutturali) dopo trasferimento di calsequestrina sana in un modello murino portatore di una mutazione causa di tachicardia catecolaminergica (CPVT).

Attività di Ricerca traslazionale

Il laboratorio di biologia molecolare afferente all'U.O. di Cardiologia Molecolare della Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia offre servizio clinico di ricerca di mutazione per le principali patologie aritmogene ereditarie: sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada, Tachicardia ventricolare catecolaminergica, cardiomiopatia dilatativa con blocco AV, ed altre. Nell'ambito di questa attività vengono analizzati sia i campioni di DNA raccolti presso l'ambulatorio afferente alla stessa U.O., sia campioni riferiti da Centri esterni provenienti da tutto il territorio Nazionale, da diversi paesi Europei, USA, Canada, Brasile e Australia.

La possibilità di raccogliere sia dati clinici che genetici ha permesso negli ultimi anni di compiere numerose osservazioni sui rapporti genotipo-fenotipo, sia di tipo prognostico di stratificazione del rischio, sia in termini di ottimizzazione delle strategie terapeutiche. Il successo di questa linea di ricerca è testimoniato pubblicata sulle principali riviste internazionali di cardiologia e di genetica. Attualmente nel data base integrato clinico-sperimentale dei laboratori è raccolta la più ampia casistica mondiale per singolo Centro di pazienti portatori di malattie aritmogene e difetto genetico noto, mentre la banca del DNA contiene oltre 13.000 campioni di pazienti con patologie aritmogene ereditarie.

Attività Educazionale

Oltre all'attività didattica svolta regolarmente dalla Prof.ssa Priori ed i Suoi collaboratori presso la scuola di specializzazione in Cardiologia ed il corso di laurea in Medicina, dell'Università di Pavia un' attenzione particolare è rivolta allo svolgimento di attività educative sul territorio. Lo scopo è di diffondere la cultura sulle malattie genetiche cardiache e le conoscenze di base per l'interpretazione dei test genetici. Questo tipo di attività viene svolta sia a livello internazionale, con la pubblicazione di documenti derivanti dall'attività di Task Force specifiche, sia a livello locale con l'organizzazione di incontri di aggiornamento per i cardiologi, per i medici di medicina sportiva e per i medici di medicina generale. Il laboratorio e l'ambulatorio del servizio di Cardiologia Molecolare ospitano regolarmente tesisti dei corsi di laurea di Medicina e Biologia e specializzandi in cardiologia. Dal 2008 è stata attivata una collaborazione continuativa con la New York University (<http://cvgenetics.med.nyu.edu/about/cardiovascular-genetics-team>) per la creazione di un centro di genetica cardiovascolare coordinato dai ricercatori della Fondazione Salvatore Maugeri (Prof. Silvia G Priori e dr. Carlo Napolitano).

Brevetti

L'attività di ricerca dei laboratori di cardiologia molecolare ha portato nel corso del biennio 2003-2005 alla realizzazione di due brevetti, uno in ambito clinico ed uno nell'ambito della ricerca di base. In ambito clinico, sulla base dei dati di epidemiologia molecolare raccolti nel corso degli ultimi anni, abbiamo sviluppato una nuova metodologia di approccio all'analisi genetica della sindrome del QT lungo. Il brevetto, dal titolo "Mutazioni associate alla sindrome del QT lungo e loro uso diagnostico" è stato messo a punto nei primi mesi del 2005. La sua applicazione nell'ambito della diagnostica molecolare potrà portare ad un rilevante abbattimento dei tempi di esecuzione dell'analisi e dei relativi costi. In ambito sperimentale è stato brevettato un modello murino con una mutazione del gene RyR2 (proteina chiave per il controllo dei livelli di calcio intracellulare) identificata in diversi pazienti affetti da tachicardia catecolaminergica. Il modello ha permesso di ottenere dati importanti sulla fisiopatologia del processo eccitazione-contrazione e delle aritmie mediate dal sovraccarico di calcio intracellulare come avviene nella CPVT (una patologia aritmogena ereditaria altamente maligna) e, presumibilmente anche in corso di scompenso cardiaco. Il modello si è anche dimostrato utile per lo sviluppo di un nuovo approccio di genica. Infine è in corso di brevettazione il nostro approccio alla terapia genica della tachicardia ventricolare catecolaminergica, recentemente pubblicato.

Selezione di alcune pubblicazioni significative del gruppo

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APQRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932-63.
2. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Gusky H, Novelli V, Kim C, Tirasawadischai T, Judge DP, Rothenberg E, Chen HV, Napolitano C, Priori SG, Delmar M. Missense mutations in plakophilin-2 can cause brugada syndrome phenotype by decreasing sodium current and nav1.5 membrane localization. *Heart Rhythm*. 2013;10:1743-1746
3. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, Miceli C, O'Rourke S, Borio G, Zienciuik-Krajka A, Curcio A, Surducun AE, Colombo M, Napolitano C, Priori SG. Novel insights in the natural history of Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013: S0735-1097[Epub ahead of print.
4. Liu N, Denegri M, Dun W, Boncompagni S, Lodola F, Protasi F, Napolitano C, Boyden PA, Priori SG. Abnormal propagation of calcium waves and ultrastructural remodeling in recessive catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2013;113:142-52
5. Denegri M, Avelino-Cruz JE, Boncompagni S, De Simone SA, Auricchio A, Villani L, Volpe P, Protasi F, Napolitano C, Priori SG. Viral Gene Transfer Rescues Arrhythmogenic Phenotype and Ultrastructural Abnormalities in Adult Calsequestrin-Null Mice With Inherited Arrhythmias. *Circ Res*. 2012;110:663-8.
6. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37-45.
7. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2027-34.
8. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37-45
9. Liu N, Denegri M, Ruan Y, Avelino-Cruz JE, Perissi A, Negri S, Napolitano C, Coetzee WA, Boyden PA, Priori SG. Flecainide exerts an antiarrhythmic effect in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by increasing the threshold for triggered activity. *Circ Res*. 2011;109:291-5.
10. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circ Res*. 2011;1:871-83.
11. Napolitano C, Antzelevitch C. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac voltage-dependent L-type calcium channel. *Circ Res*. 2011;108:607-18.
12. Tomás M, Napolitano C, De Giuli L, Bloise R, Subirana I, Malovini A, Bellazzi R, Arking DE, Marban E, Chakravarti A, Spooner PM, Priori SG. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2745-52
13. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116:1137-44.
14. Raffaele Di Barletta MR, Viatchenko-Karpinski S, Nori A, Memmi M, Terentyev D, Turcato F, Valle G, Rizzi N, Napolitano C, Gyorke S, Volpe P, Priori SG. Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2006;114:1012-9.
15. Priori SG, Napolitano C. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca²⁺ release channels. *J Clin Invest*. 2005;115:2033-8.
16. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, Napolitano C, Anumonwo J, di Barletta MR, Gudapakkam S, Bosi G, Stramba-Badiale M, Jalife J. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005;96:800-7.

17. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-1344.
18. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19-31.
19. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-1344.
20. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Ronchetti E, Cappelletti D, Nastoli J, Bottelli G, Folli R. Risk stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med*