

P029

MUTATION ANALYSIS OF SARCOMERIC GENES IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY FAMILIES FROM SOUTHERN ITALYS. Zanotta¹, P. Coppola¹, G. Limongelli³, G. Frisso¹, F. Salvatore²¹Dip. di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli²CEINGE-Biotecnologie Avanzate scarl, Napoli³Dip. di Cardiologia, Seconda Università di Napoli, A.O. Monaldi, Napoli

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic cardiovascular disorder characterized by thickening of the left ventricular wall and potentially fatal arrhythmias. It is the most frequent cause of sudden cardiac-related death in young people and a major cause of cardiac failure and death in the elderly. However, HCM frequently goes undiagnosed until the appearance of overt signs and symptoms. Genetic screening of HCM patients allows to obtain information useful for an early diagnosis and so limit the severe consequences of silent HCM[1]. Mutations in 8 or more genes encoding proteins of the cardiac sarcomere are responsible for HCM, such as MYH7, MYBPC3 and TNNT2. We analyzed, by PCR and direct sequencing, 93 independent HCM patients from Southern Italy for MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3 and ACTC1 genes. We also analyzed 119 subjects from 31 HCM families to evaluate the mutation segregation in the family. Mutations were identified in 47 of 93 patients (50%). The most frequent genes altered in the genotyped patients were MYH7 and MYBPC3, which were mutated in 43% and 42% of genetic positive cases, respectively. Genes TNNT2, TPM1 and TNNI3 were altered in 11% and 2% of cases, respectively. We found 11 novel mutations: 6 in MYBPC3, 4 in MYH7 and 1 novel mutation in TNNT2. 5 patients at HCM end-stage phase had double mutations: 2 had double mutations in MYBPC3 gene, and 1 patient had 2 mutations in MYH7 gene; the other were compound heterozygous, harboring 1 mutation in MYH7 and 1 in MYBPC3 genes and 1 mutation in MYH7 and 1 in TPM1 genes. 70(59%) family subjects, of whom 26 were asymptomatic, carried a mutation. Our data agree with HCM molecular epidemiology present in the literature, reporting genes most frequently associated with HCM are MYH7, MYBPC3 and TNNT2. In our cohort complex genotypes, characterized by double mutations, were present in HCM end-stage patients, suggesting that genetic screening may play a role in the identification of HCM patients at risk of disease progression. Molecular screening of first-degree resulted very important for characterize family members at risk for developing disease and excluding unaffected relatives, which is information not achievable otherwise.

Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705-15.

P030

POLIMORFISMO DEL GENE ACE: GENE DELLA LONGEVITA' O FATTORE DI RISCHIO NELLA PATOLOGIA IPERTENSIVA

B. Lo Sasso, A. Caruso, L. Agnello, F. Bazza, G. Pecoraro, V. Randazzo, M. Ciaccio

Dip. di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, Sez. di Biochimica Clinica e Medicina Molecolare, Università degli Studi di Palermo.

Negli ultimi decenni l'allungamento della vita media ha stimolato un particolare interesse nello studio dei processi dell'invecchiamento e nella ricerca di possibili geni coinvolti nella longevità. In particolare i centenari dimostrano di avere una prevalenza minore di malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio ad essa correlati. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), presente in tutte le cellule endoteliali, gioca un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi del flusso vascolare, regolando sia la produzione del vasocostrittore angiotensina II sia inattivando la bradichinina. In particolare alcuni studi hanno riportato una possibile correlazione tra il polimorfismo Inserzione/Delezione (I/D) localizzato all'interno dell'introne 16 del gene ACE e la patologia ipertensiva nonché un suo possibile ruolo nella longevità. Lo studio è stato condotto su 200 soggetti di età >90 anni provenienti dalla Regione Sardegna, 123 pazienti ipertesi (24-76 anni) e 112 soggetti normotesi (30-65 anni). Il polimorfismo (I/D) è stato tipizzato mediante PCR; gli amplificati di 490bp (allele I) e di 190bp (allele D) sono stati visualizzati su gel di agarosio al 2%. I nostri risultati mostrano una frequenza del genotipo D/D maggiore nei soggetti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi (49% vs 36%, $P = 0.027$) e maggiore nel gruppo dei centenari sia rispetto ai soggetti ipertesi che normotesi (52% vs 49%, $P = 0.016$; 52% vs 36%, $P < 0.01$). Sebbene il ruolo del gene ACE nel processo della longevità e nella patogenesi delle malattie cardiovascolari rimanga controverso, il nostro studio suggerisce una possibile associazione tra longevità e varianti alleliche di geni coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione.