

Serie - "Ipertensione polmonare"  
a cura di Francesca Luisi e Olga Torre

# Alterazioni genetiche nell'ipertensione arteriosa polmonare

## Genetic alterations in pulmonary arterial hypertension

### Riassunto

L'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) è una rara patologia caratterizzata dalla proliferazione e dall'occlusione delle arteriole di piccolo calibro, che provoca un incremento della pressione arteriosa polmonare e un aumento delle resistenze vascolari e quindi insufficienza ventricolare cardiaca destra. Diversi geni sono stati identificati nella patogenesi della malattia, sebbene il meccanismo non sia ancora del tutto chiaro. Tra i diversi geni il *Bone Morphogenic Protein Receptor Type 2 (BMPR2)* è quello più frequentemente associato allo sviluppo della stessa. Le recenti linee guida raccomandano il *counseling* genetico e l'esecuzione di test genetici in pazienti con una storia familiare di PAH.

### Summary

*Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease characterized by proliferation and occlusion of small arterioles, leading to an increase in pulmonary artery pressure and vascular resistance with right ventricular failure. Several genes have been found to be involved in the pathogenesis of the disorder, although mechanism is not completely clear. Among different genes, the Bone Morphogenic Protein Receptor Type 2 (BMPR2) is the main involved in the development of the disease. The recent guidelines recommend genetic counseling and testing in patients at risk with a family history of PAH.*

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH), appartenente al gruppo 1 della classificazione clinica della *World Health Organization* (WHO), da un punto di vista anatomicopatologico è caratterizzata da eccessiva vasocostrizione polmonare e anomalo rimodellamento vascolare (inclusi ipertrofia della tonaca media, fibrosi intinale e proliferazione della tonaca avventizia) associati ad obliterazione delle piccole arteriole polmonari.

**L'ipertensione arteriosa polmonare da un punto di vista anatomicopatologico è caratterizzata da eccessiva vasocostrizione polmonare, anomalo rimodellamento vascolare e obliterazione delle piccole arteriole polmonari.**

Questi cambiamenti nel loro insieme portano ad un progressivo incremento del-

la pressione arteriosa polmonare, che conduce a sua volta ad un incremento pressorio ventricolare destro <sup>1</sup>.

Nonostante i progressi nella gestione e nella terapia, la PAH è a tutt'oggi una malattia con una patogenesi complessa e non ben chiarita, alla cui insorgenza concorrono sia predisposizioni genetiche individuali sia fattori ambientali causanti alterazioni strutturali e funzionali <sup>2</sup>. Sicuramente la comprensione delle sue basi genetiche potrebbe concorrere allo sviluppo di terapie future. In questo articolo approfondiremo quelle che sono le principali alterazioni geniche alla base dell'ipertensione polmonare e gli eventuali *screening* genetici per l'individuazione di forme familiari.

### Alterazioni genetiche in PAH

Forme familiari di PAH sono state ampiamente individuate. Si tratta, generalmente, di forme ereditarie con carattere autosomico dominante a penetranza in-



Francesca Luisi (foto)  
Davide Elia

U.O. di Pneumologia e UTIR  
Servizio di Emodinamica e  
Fisiopatologia Respiratoria  
Ospedale San Giuseppe IRCCS  
Multimedica Milano

### Parole chiave

Alterazioni genetiche •  
Ipertensione arteriosa  
polmonare • *Counseling*  
genetico

### Key words

*Genetic alterations* • *Pulmonary  
arterial hypertension* • *Genetic  
counseling*

Ricevuto il 14-3-2017.

Accettato il 18-3-2017.



Davide Elia  
U.O. di Pneumologia e UTIR  
Servizio di Emodinamica e  
Fisiopatologia Respiratoria  
Ospedale San Giuseppe IRCCS  
Multimedica  
via San Vittore, 12  
20123 Milano  
dadalecce@yahoo.it

completa che colpiscono prevalentemente il sesso femminile e rappresentano circa il 6% dei casi dei PAH<sup>3</sup>.

**Sono state individuate forme eredo-familiari di PAH con carattere autosomico dominante a penetranza incompleta che colpiscono prevalentemente il sesso femminile e rappresentano circa il 6% dei casi.**

Il recettore 2 della proteina morfogenetica ossea (*Bone Morphogenic Protein Receptor Type 2*, BMPR2) è codificato dal gene maggiormente mutato nelle forme ereditarie di PAH ed appartiene alla super famiglia dei recettori del TGF- $\beta$ , che comprende una gran quantità di fattori di crescita in grado di controllare diverse funzioni cellulari, quali proliferazione, migrazione, differenziazione, apoptosi, oltre a deposizione e secrezione della matrice extracellulare.

Le mutazioni a carico di tale gene sono state riscontrate nel 70% circa delle forme familiari e nel 10-40% di quelle idiopatiche<sup>4-7</sup>, e si tratta per lo più di perdite di funzione a carico di uno o più esoni dell'intero gene<sup>8</sup>.

**Le mutazioni a carico del gene BMPR2 sono state riscontrate nel 70% circa delle forme familiari e nel 10-40% di quelle idiopatiche.**

Sebbene ci sia una certa variabilità, la penetranza della mutazione di BMPR2 è di solo il 20%, pertanto si pensa che un meccanismo a "secondo colpo" sia alla base del manifestarsi della patologia<sup>9,10</sup>. Infatti, mediante l'utilizzo di linee cellulari derivate da linfociti umani allo scopo di esaminare l'espressione di BMPR2, si è visto come i portatori privi della mutazione avessero più alti livelli di BMPR2 mutato rispetto ai pazienti affetti, suggerendo come la penetranza della malattia sia regolata dai livelli di espressione dell'allele BMPR2 non mutato<sup>11</sup>. Gli stessi Autori, inoltre, hanno ipotizzato l'esistenza di un recettore estrogenico legante il sito *alfa* della regione promotrice di BMPR2 e che tale espressione sia ridotta nei linfociti provenienti da donne rispetto a quelli dei pazienti di sesso maschile<sup>12</sup>.

Altri geni legati alla super famiglia dei recettori per il TGF- $\beta$  sono stati individuati come rare cause di PAH; a questi appartengono i geni codificanti il recettore di tipo 1 dell'attivina (ACVRL1), endoglin (ENG), SMAD8 (conosciuto anche come SMAD9) e SMAD4<sup>13</sup>. Inoltre, la famiglia dei TGF- $\beta$  è coinvolta nella regolazione di multiple funzioni cellulari e omeostatiche, inclusa la proliferazione, la differenziazione, l'apoptosi e il processo di transizione mesenchimo-endoteliale<sup>14</sup>. Il TGF- $\beta$  riveste un ruolo importante nel sistema respiratorio. Infatti la cascata TGF- $\beta$ -ACVRL1-ENG attiva la fosforilazione di SMAD1/5/8 e SMAD2/3 attraverso recettori come BMPR2, inducendo l'espressione di fattori di crescita come quello dei fibroblasti (FGF2) e quello derivato dalle piastrine di tipo 2. Infine il TGF- $\beta$ ,

regolando la sintesi del fattore di crescita derivato dalle piastrine nelle cellule endoteliali, partecipa all'induzione della proliferazione delle cellule muscolari<sup>15</sup>.

## La telangectasia emorragica ereditaria (HHT)

La HHT (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*) è una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da telangectasie e Malformazioni Artero-Venose (MAV), anche a livello polmonare. Mutazioni a carico di ENG o di ACVRL1 sono riscontrate nell'80-85% dei casi, mentre quelle di SMAD4 interessano solo l'1-2% dei pazienti.

SMAD4 è un co-SMAD che costituisce un complesso con i recettori attivati SMAD (SMAD2/3 o SMAD 1/5/8). La mutazione del gene codificante GDF2 (conosciuto in precedenza come BMP9) è una rara causa genetica di HHT<sup>16</sup>; uno studio ha identificato tre mutazioni nonsense a livello di GDF2/BMP9 nell'1,6% dei pazienti<sup>17</sup>, tuttavia mutazioni eterozigotiche di GDF/BMP9 non sono state individuate nelle forme di PAH associate a HHT isolata. Recentemente, comunque, una mutazione omozigotica nonsense di GDF2/BMP9 è stata identificata in un bambino con una forma isolata di PAH. I genitori erano eterozigoti per la mutazione, ma fenotipicamente normali<sup>18</sup>. Si stima che il 30% dei pazienti HHT abbia delle MAV polmonari e che una piccola percentuale di HHT presenti PAH (< 1%). All'interno di questa piccola proporzione di pazienti con HHT-PAH, alcuni presentano una PAH che è clinicamente e istopatologicamente indistinguibile dalle altre forme ereditarie di PAH, anche se le altre hanno una PAH associata a fistole polmonari artero-venose<sup>19</sup>. In questi pazienti la causa sottostante è tipicamente la mutazione ACVRL1. Fino al 20% di tutte le mutazioni rintracciate in ACVRL1 sono associate allo sviluppo della PAH e, di queste 16 mutazioni, l'81% sono osservate ripetutamente in associazione a PAH<sup>20</sup>. Raramente le mutazioni di ACVRL1 causano PAH senza la comparsa di HHT.

## Caveolina-1 (CAV1)

Mutazioni della Caveolina-1 (CAV1) sono cause rare di PAH ereditaria (*Heritable PAH*, HPAH) e idiopatica (*Idiopathic PAH*, IPAH)<sup>22</sup>. CAV1 codifica per una proteina di membrana di cui sono ricche le caveole della superficie cellulare e che gioca un ruolo importante nel mediare il segnale per il TGF- $\beta$ , l'ossido nitrico e le proteine G. CAV1 è espressa ubiquitariamente, ma ha un'alta espressione negli adipociti, nelle cellule endoteliali e nei fibroblasti<sup>23</sup>.

**Mutazioni della Caveolina-1 sono cause rare di ipertensione arteriosa polmonare ereditaria e idiopatica.**

Mutazioni omozigoti ed eterozigoti di CAV1 sono state identificate nei pazienti affetti da lipodistrofia o

parziale lipodistrofia<sup>24 25</sup>. Recentemente, mutazioni eterozigoti di CAV1 sono state individuate anche nei pazienti con PAH isolata o associata a lipodistrofia<sup>23 26 27</sup>. I meccanismi della mutazione di CAV1 nella PAH sono stati largamente studiati; nel topo, CAV1 è espresso nelle cellule epiteliali ed endoteliali del *septum*, una struttura localizzata tra lo spazio alveolare e i capillari del polmone<sup>28</sup>. Nell'uomo, CAV1 è localizzato nell'endotelio delle arterie polmonari<sup>22</sup>. BMPR2 si localizza nelle caveole e interagisce direttamente con CAV1 in vari tipi cellulari, incluse le cellule muscolari lisce vascolari<sup>29 30</sup>.

## PAH dovuta a mutazioni nel gene che codifica per il canale del potassio “two-pore-domain”, sottofamiglia K, membro 3 (KCNK3)

KCNK3, noto anche come TASK-1, codifica per un canale del potassio che è sensibile ai cambiamenti del pH extracellulare. Studi genetici ed elettrofisiologici suggeriscono che mutazioni di KCNK3 sono una causa genetica rara di PAH<sup>31</sup>. I canali del potassio costituiscono la più grande e diversificata famiglia di canali ionici. In accordo con la loro struttura e composizione, i canali del potassio sono classificati in tre gruppi: canali voltaggio-dipendenti (6 domini transmembrana o 6TM), canali “inward rectifiers” (2TM) e canali “two-pore-domain” (4TM)<sup>32 33</sup>. Questi ultimi sono i più recentemente scoperti. KCNK3 appartiene a questa famiglia di canali del potassio, che sono caratterizzati da quattro domini transmembrana e due domini “pore” per subunità. Un'espressione abbondante di KCNK3 è stata descritta nelle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari di topo, coniglio e uomo. La funzione di questo canale è di condurre la corrente povera di ioni potassio, mantenendo il potenziale di membrana a riposo e regolando così il tono vascolare delle arterie polmonari. L'attivazione dei canali del potassio causa efflusso di potassio, iperpolarizzazione di membrana e vasodilatazione<sup>34-37</sup>.

**Mutazioni di KCNA5 sono un fattore di rischio genetico per PAH avendo KCNA5 un ruolo nel determinare il tono vascolare polmonare, la sensibilità all'ossigeno, la proliferazione cellulare e l'apoptosi.**

Oltre a KCNK3, nei pazienti affetti da PAH sono stati riportati polimorfismi di un singolo nucleotide nel gene che codifica per un canale del potassio voltaggio-dipendente sottofamiglia A membro 5 (KCNA5), un altro gene della famiglia dei canali del potassio. Questo suggerisce che mutazioni di KCNA5 sono un fattore di

rischio genetico per questa patologia e che KCNA5 ha un ruolo nel determinare il tono vascolare polmonare, la sensibilità all'ossigeno, la proliferazione cellulare e l'apoptosi<sup>38 39</sup>.

## Presentazione clinica della HPAH: interazione tra geni e ambiente

Abbiamo precedentemente illustrato come in circa il 75% dei pazienti con storia familiare di PAH sia stata identificata una mutazione in un gene associato a PAH (nella gran parte dei casi sono mutazioni del gene BMPR2)<sup>4-7</sup>.

**Tra i pazienti che non hanno storia familiare nota (casi sporadici o idiopatici) circa il 20% presenta una mutazione nella linea germinale.**

D'altro canto, anche tra i pazienti che non hanno storia familiare nota (casi sporadici o idiopatici) circa il 20% presenta una mutazione nella linea germinale. Nei pazienti con storia personale o familiare di HHT mutazioni di ACVRL1 sono la maggior causa identificata. Una proporzione simile di pazienti portatori di tali mutazioni è stata osservata nelle forme di PAH associata ad uso di anoressizzanti.

**Mutazioni di BMPR2 non sono state individuate nelle forme di PAH associata ad altre patologie.**

In contrasto, mutazioni di BMPR2 non sono state individuate nelle forme di PAH associata ad altre patologie (patologie del connettivo e sclerodermia, ipertensione portale, infezione da HIV), ad eccezione di alcuni casi di malattie del connettivo<sup>40</sup>. Da notare che forme familiari di malattia veno-occlusiva sono raramente associate a mutazioni di BMPR2<sup>41-43</sup>.

Un'analisi retrospettiva su diversi registri<sup>44-46</sup> e uno studio prospettico<sup>47</sup> hanno rilevato che pazienti affetti da HPAH che sono portatori di mutazione del BMPR2, a prescindere dalla storia familiare, sviluppano PAH più precocemente dei pazienti con IPAH che non hanno mutazioni genetiche. Inoltre, pazienti affetti da HPAH hanno una presentazione clinica e dati emodinamici (scarsa risposta ai vasodilatatori, basso indice cardiaco, alte resistenze vascolari polmonari) più severi alla diagnosi e hanno una progressione più precoce<sup>46 47-50</sup>.

Una valutazione più completa del *Vanderbilt Pulmonary Hypertension Registry* ha messo in dubbio la probabilità dell'anticipazione genetica nelle forme familiari di PAH associate al gene BMPR2<sup>51</sup>. Anche la penetranza della patologia nello stesso registro è stata rivalutata. La proporzione donne/uomini nella PAH è

3:1, dato simile ai precedenti studi. La penetranza femminile è risultata del 42%, mentre negli uomini di circa il 14%<sup>51</sup>. Questa differenza tra i due sessi dovrebbe avere un impatto sul *counseling* genetico dei familiari in questa patologia.

## Counseling e test genetici

Le linee guida raccomandano di sottoporre a test e *counseling* genetici i pazienti con una storia clinica che suggerisce la presenza di HPAH poiché vi è una concreta possibilità che siano portatori di una mutazione genetica che può causare tale malattia<sup>52,53</sup>.

**Le linee guida raccomandano test e counseling genetici in pazienti con una storia clinica che suggerisce la presenza di HPAH.**

Gli Autori stessi sottolineano poi l'importanza di fornire test e *counseling* genetici ai pazienti affetti da IPAH prima di approcciare agli altri membri della famiglia. L'identificazione di una mutazione che determina tale patologia in un membro della famiglia permette infatti di eseguire test meno costosi per i membri della famiglia stessa, qualora essi volessero eseguirli.

Le persone affette e i membri della famiglia a rischio hanno diritto di conoscere l'eventuale presenza di mutazioni genetiche in previsione di una futura gravidanza. Lo *screening* prenatale o la diagnosi pre-impianto sono possibili. Esistono diverse opzioni per prevenire la trasmissione della HPAH alle generazioni future. Infatti, una coppia in cui vi è un portatore della mutazione del gene *BMPR2* può decidere di rimanere senza figli, sottoporsi a diagnosi genetica pre-natale o pre-impianto, utilizzare le donazioni di gameti (dove è possibile), adottare un figlio. La diagnosi prenatale consiste nel determinare una mutazione che predispone alla PAH a livello del feto presente nell'utero materno e necessita quindi che sia già stata identificata una mutazione in uno dei genitori. Se la mutazione familiare viene individuata nel feto, è possibile ricorrere all'interruzione di gravidanza.

Un'altra possibilità è la diagnosi genetica pre-impianto, ossia la riproduzione medica assistita con selezione e impianto di embrioni non portatori della mutazione familiare, evitando così il rischio di una successiva interruzione di gravidanza. La diagnosi genetica pre-impianto richiede una fecondazione in vitro e non è disponibile in tutti gli stati. Queste metodiche sono utilizzate per molte malattie, ma per la HPAH non vi è un parere univoco vista la penetranza incompleta di questa patologia. A causa dell'impatto di un'interruzione di gravidanza sui genitori futuri, soprattutto nel caso di una patologia a penetranza incompleta, molte persone preferiscono la diagnosi genetica pre-impianto dopo una discussione multidisciplinare. In Francia, viene garantita in famiglie selezionate con mutazioni di *BMPR2* ad alta penetranza<sup>54</sup>.

I test genetici offrono la possibilità di individuare portatori asintomatici di mutazioni per la PAH che sono ad alto rischio di sviluppare la malattia. Tuttavia, a causa della penetranza incompleta delle mutazioni dei geni che predispongono alla PAH, è attualmente impossibile identificare quei portatori della mutazione che svilupperanno la malattia.

**A causa della penetranza incompleta delle mutazioni dei geni che predispongono alla PAH, è attualmente impossibile identificare quei portatori che svilupperanno la malattia.**

Non sono ad oggi disponibili interventi o farmaci che prevengano la malattia nei soggetti portatori. Non è nota inoltre l'associazione di fattori genetici ed ambientali che possa modificare la penetranza della PAH nei soggetti portatori di mutazioni genetiche così da stratificare il rischio. I test genetici, pertanto, potrebbero identificare all'interno di una famiglia i soggetti non portatori di mutazioni e quindi non a rischio di ereditare la patologia. Dall'altra parte, i portatori rimangono invece nell'incertezza, non potendo conoscere se e quando svilupperanno la patologia. Questi soggetti devono essere sottoposti a *screening* annuale con ecocardiografia e ad una valutazione immediata qualora insorgessero sintomi quali la dispnea da sforzo.

**Questi soggetti portatori devono essere sottoposti a screening annuale con ecocardiografia e ad una valutazione immediata qualora insorgessero sintomi quali la dispnea da sforzo.**

Visto l'impatto psicologico dell'esito negativo o positivo nei parenti asintomatici, tali test devono essere effettuati all'interno di un *team* multidisciplinare costituito da esperti di ipertensione polmonare, consulenti genetici e psicologi.

Negli Stati Uniti, i test genetici nei pazienti affetti da PAH e nei loro familiari vengono effettuati raramente per diverse ragioni. Innanzitutto, sono test costosi; in secondo luogo, l'impatto psicologico dei risultati positivi (ansia e depressione) e di quelli negativi (colpevolezza del sopravvissuto) è considerato un fattore molto significativo. Infine, esistono ancora negli Stati Uniti preoccupazioni riguardo la possibilità di discriminazioni. In contrasto, il *French Network of Pulmonary Hypertension* ha effettuato un *counseling* genetico a oltre 1.000 soggetti volontari negli ultimi 10 anni.

Sono quindi fondamentali studi futuri che possano valutare lo *screening* dei familiari dei pazienti affetti da IPAH e HPAH al fine di poter sviluppare un algoritmo per la diagnosi precoce di questa coorte di pazienti.



## Bibliografia

- 1 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- 2 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-63.
- 3 International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-4.
- 4 Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, et al. *BMPR2* gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:212-3.
- 5 Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, et al. Gross *BMPR2* gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med* 2005;7:169-74.
- 6 Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of *BMPR2* exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:590-8.
- 7 Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000;37:741-5.
- 8 Ma L, Chung WK. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Hum Genet* 2014;133:471-9.
- 9 Aldred MA, Comhair SA, Varela-Garcia M, et al. Somatic chromosome abnormalities in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1153-60.
- 10 Machado RD, James V, Southwood M, et al. Investigation of second genetic hits at the *BMPR2* locus as a modulator of disease progression in familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:607-13.
- 11 Hamid R, Cogan JD, Hedges LK, et al. Penetrance of pulmonary arterial hypertension is modulated by the expression of normal *BMPR2* allele. *Hum Mutat* 2009;30:649-54.
- 12 Austin ED, Hamid R, Hemnes AR, et al. *BMPR2* expression is suppressed by signaling through the estrogen receptor. *Biol Sex Differ* 2012;3:6-16.
- 13 Ma L, Chung WK. The role of genetics in pulmonary hypertension. *J Pathol* 2017;241:273-81.
- 14 Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL, et al. Endothelial to mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol* 2015;185:1850-8.
- 15 Aschner Y, Downey GP. Transforming growth factor-beta: master regulator of the respiratory system in health and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:647-55.
- 16 Tillet E, Bailly S. Emerging roles of *BMP9* and *BMP10* in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet* 2015;5:456-62.
- 17 Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, et al. *BMP9* mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2013;93:530-7.
- 18 Wang G, Fan R, Ji R, et al. Novel homozygous *BMP9* nonsense mutation causes pulmonary arterial hypertension: a case report *BMC Pulm Med* 2016;16:17-20.
- 19 Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies *ALK-1* as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865-71.
- 20 Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet* 2006;43:722-8.
- 21 Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-34.
- 22 Austin ED, MA L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (*caveolin-1*) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336-43.
- 23 Quest AF, Leyton L, Parraga M, et al. Caveolins, caveolae, and lipid rafts in cellular transport, signaling, and disease. *Biochem Cell Biol* 2004;82:129-44.
- 24 Kim CA, Delepine M, Boutet E, et al. Association of a homozygous nonsense *caveolin-1* mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1129-34.
- 25 Cao H, Alston L, Ruschman J, et al. Heterozygous *CAV1* frameshift mutation (MIM 601047) in patients with atypical partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis* 2008;7:3-7.
- 26 Schrauwen I, Szelinger S, Siniard AL, et al. A frame-shift mutation in *CAV1* is associated with a severe neonatal progeroid and lipodystrophy syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0131797.
- 27 Garg A, Kircher M, Del Campo M, et al. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous *CAV1* mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:1796-806.
- 28 Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in *caveolin-1* gene-disrupted mice. *Science* 2001;293:2449-52.
- 29 Hartung A, Bitton-Worms K, Rechman MM, et al. Different routes of bone morphogenic protein (BMP) receptor endocytosis influence BMP signaling. *Mol Cell Biol* 2006;26:7791-805.
- 30 Wertz JW, Bauer PM. *Caveolin-1* regulates *BMPRII* localization and signaling in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;375:557-61.
- 31 Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351-61.
- 32 Ketchum KA, Joiner WJ, Sellers AI, et al. A new family of outwardly rectifying potassium channel proteins with two pore domains in tandem. *Nature* 1995;376:690-5.
- 33 Olschewski A. Targeting *TASK-1* channels as a therapeutic approach. *Adv Exp Med Biol* 2010;661:459-73.
- 34 Olschewski A, Li Y, Tang B, et al. Impact of *TASK-1* in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2006;98:1072-80.
- 35 Gardener MJ, Johnson IT, Burnham MP, et al. Functional evidence of a role for two-pore domain potassium channels in rat mesenteric and pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 2004;142:192-202.
- 36 Osipenko ON, Evans AM, Gurney AM. Regulation of the resting potential of rabbit pulmonary artery myocytes by a low threshold, O<sub>2</sub>-sensing potassium current. *Br J Pharmacol* 1997;120:1461-70.
- 37 Gurney AM, Osipenko ON, MacMillan D, et al. Two-pore domain K channel, *TASK-1*, in pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2003;93:957-64.
- 38 Remillard CV, Tigno DD, Platoshyn O, et al. Function of

*Kv1.5 channels and genetic variations of KCNA5 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C1837-53.

- 39 Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. *The role of K<sup>+</sup> channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension. Microcirculation* 2006;13:615-32.
- 40 Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol* 2013;62:D13-21.
- 41 Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. *Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-94.
- 42 Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, et al. *Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. Medicine (Baltimore)* 2008;87:220-33.
- 43 Montani D, Prince LC, Dorfmüller P, et al. *Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J* 2009;33:189-200.
- 44 Koelher R, Grunig E, Pauculo MW, et al. *Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Med Genet* 2004;41:e127.
- 45 Austin ED, Cogan JD, West JD, et al. *Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. Eur Respir J* 2009;34:1093-9.
- 46 Sztymf B, Coulet F, Girerd B, et al. *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377-83.
- 47 Girerd B, Montani D, Coulet F, et al. *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation. Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:851-61.
- 48 Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. *Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. Circulation* 2006;113:2509-15.
- 49 Liu D, Liu QQ, Eyries M, et al. *Molecular genetics and clinical features of Chinese idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension patients. Eur Respir J* 2012;39:597-603.
- 50 Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, et al. *Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. Respir Res* 2011;12:99.
- 51 Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. *Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:892-6.
- 52 Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2007;131:1917-28.
- 53 McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. Circulation* 2009;119:2250-94.
- 54 Frydman N, Steffann J, Girerd B, et al. *Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. Eur Respir J* 2012;39:1534-5.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



**AIPO**  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI

# 13° CORSO NAZIONALE DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO

Responsabile Scientifico  
Giuseppe Insalaco

7- 10 Febbraio 2018  
PALERMO



Consiglio  
Nazionale  
delle Ricerche

## SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**AIPO**  
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337  
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it



aiponet

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana  
aiposegreteria@aiporicerche.it  
www.aiponet.it

seguici su

