

Padova, 12 ottobre 2018

SCOPERTO UN NUOVO GENE COINVOLTO NELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Ricercatori padovani identificano una nuova alterazione genetica responsabile della morte improvvisa di giovani atleti

La morte improvvisa giovanile è un evento tragico che colpisce spesso giovani sportivi, magari avviati ad una carriera promettente. Una delle cause più frequenti è la cardiomiopatia aritmogena, una malattia ereditaria, che interessa 1 persona ogni 5000 e provoca due morti all'anno ogni 100 mila persone sotto i 35 anni di età. Per questa malattia, nota al grande pubblico per avere colpito atleti e calciatori famosi, non esiste, a tutt'oggi, una cura.

Nei portatori di specifici difetti genetici, le cellule del miocardio prevalentemente del ventricolo destro muoiono progressivamente e vengono gradualmente sostituite da tessuto fibroso e adiposo; questo processo favorisce lo sviluppo di aritmie cardiache, quali tachicardia e fibrillazione ventricolare, che provocano arresto cardiaco. Nel caso di fibrillazione ventricolare, senza una pronta defibrillazione elettrica, si ha morte improvvisa in pochissimi minuti. Purtroppo, attualmente solo nel 60% dei pazienti viene identificata la causa genetica, in quanto non sono stati identificati tutti i geni coinvolti.

Il gruppo di ricercatori coordinato dalla Prof.ssa Alessandra Rampazzo del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova, è riuscito a scoprire un nuovo gene coinvolto nella cardiomiopatia aritmogena, il gene che produce la proteina “zonula occludens-1”. Studi precedenti condotti dal medesimo gruppo dell'Università di Padova avevano già portato all'identificazione di 6 geni associati alla morte improvvisa giovanile.

«Questa scoperta è stata fatta partendo da una famiglia affetta da cardiomiopatia



Alessandra Rampazzo

aritmogena – **spiega la prof.ssa Alessandra Rampazzo** -, in cui si era manifestato un caso di morte improvvisa giovanile. Escluse tutte le cause genetiche fino ad ora note, nel nostro laboratorio la dottoressa Marzia De Bortoli e le colleghe Giulia Poloni e Martina Calore hanno sequenziato tutte le parti del DNA che portano l'informazione genetica in un soggetto malato della famiglia e, partendo da oltre 10.000 varianti genetiche rare, sono arrivate ad identificare il gene responsabile della malattia in questa famiglia.



La conferma del risultato è arrivata con il riscontro di una seconda mutazione trovata in un individuo appartenente ad un'altra famiglia, ma affetto dalla stessa patologia e di altre 2 mutazioni in due soggetti olandesi, diagnosticati e studiati nell'Academic Medical Center di Amsterdam».

Questo gene produce la proteina “Zonula occludens-1”, che ha un ruolo molto importante per la formazione di giunzioni comunicanti, giunzioni che permettono il passaggio di piccoli ioni tra cellule cardiache vicine e quindi l'accoppiamento elettrico.

L'importanza della scoperta è duplice in quanto ha un impatto sia scientifico che clinico. Da un lato apre la strada all'individuazione di nuovi geni e alla comprensione dei meccanismi con cui si instaura e si sviluppa la malattia, dall'altro rappresenta un importante passo avanti nella prevenzione della morte improvvisa giovanile grazie all'individuazione dei soggetti a rischio, che vengono sottoposti a controlli cardiologici accurati ed a terapie farmacologiche preventive.

Il lavoro scientifico *Whole-exome sequencing identifies pathogenic variants in TJPI gene associated with Arrhythmogenic Cardiomyopathy* è stato pubblicato in questi giorni da «Circulation: genomic and precision medicine», una rivista ufficiale dell'American Heart Association, e vede la collaborazione di ricercatori del Dipartimento di Biologia, del Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari con la Professoressa Barbara Bauce, Cristina Basso, Domenico Corrado, Luciano Daliento, Gaetano Thiene, del Dipartimento di Scienze Biomediche con il Professor Silvio Tosatto e la collaborazione di studiosi dell'Academic Medical Center di Amsterdam coordinati dal Prof. Peter van Tintelen.

Le ricerche sono state possibili grazie ai finanziamenti dell'Università di Padova nell'ambito del Progetto strategico “Translation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: from pathobiology to molecular medicine and prevention” e al progetto di Ricerca sanitaria finalizzata della Regione Veneto.



IDENTIFICATION OF A NOVEL GENE INVOLVED IN ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

Arrhythmogenic cardiomyopathy, or ACM, is a common cause of sudden cardiac death in the young, and, in particular, the young athlete. ACM is defined by replacement of the normal cardiac myocardium with fatty or fibrofatty tissue. The subform predominantly involving the right ventricle is the most common, but left and biventricular forms are also documented. Myopathic changes are associated with increased predisposition to ventricular tachycardias. Believed to be genetic in etiology, approximately 60% of individuals with ACM are mutation positive and most often host mutations in genes encoding components of the cardiac intercalated disc.

The research group, coordinated by Prof. Alessandra Rampazzo, Department of Biology, University of Padua, identified a novel gene encoding zonula occludens-1, involved in arrhythmogenic cardiomyopathy. The same group in the last 15 years succeeded in the identification of additional 6 genes associated with juvenile sudden death.

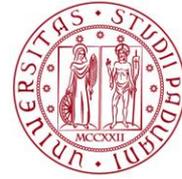
Sequencing of the protein-coding regions of the genome on a proband affected with arrhythmogenic cardiomyopathy and negative for mutations in traditional ACM-associated genes resulted in the identification of a rare variant in TJP1 gene, encoding zonula occludens-1. These results have been validated by the identification of additional 3 mutations, one in an affected subject belonging to a different family and 2 in Dutch patients diagnosed at the Academic Medical Center in Amsterdam.

Zonula occludens-1 (ZO-1) belongs to a family of proteins that forms a scaffold which crosslinks and anchors other components of cell-cell junctions. In particular, in the heart, ZO-1 protein is essential for a normal organization of specific junctions, named “gap junctions”, which directly connect the cytoplasm of two cells, allowing ions and electrical impulses to directly pass through a regulated gate between cells. Mutations in TJP1 have not been previously associated with any form of cardiomyopathy.

This study produced relevant results both in terms of scientific knowledge and of preventive and therapeutic strategies benefit for the patients. On the one hand, identification of novel genes would provide new insight on the molecular basis responsible for arrhythmogenic cardiomyopathy, on the other, genetic screening with identification of disease gene mutations would enable pre-symptomatic detection of at risk individuals, which could be recruited for a close follow up and eventually for early treatment. This aspect is particularly relevant in arrhythmogenic cardiomyopathy, because of the risk of sudden death in affected persons.

These results have been published in *Circulation: genomic and precision medicine*, an official journal of the American Heart Association, and they have been achieved thanks to the collaboration of research groups from the Department of Biology with Professor Alessandra Rampazzo, Dr. Marzia De Bortoli, Giulia Poloni and Martina Calore, from the Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences with Professor Barbara Bauce, Cristina Basso, Domenico Corrado, Luciano Daliento and Gaetano Thiene, from the Department of Biomedical Sciences with Professor Silvio Tosatto and from the Department of Clinical Genetics, Amsterdam University Medical Center, with Professor Peter van Tintelen.

AMMINISTRAZIONE CENTRALE
AREA COMUNICAZIONE E MARKETING
SETTORE **UFFICIO STAMPA**
Via VIII febbraio, 2 – 35122 Padova
stampa@unipd.it
<http://www.unipd.it/comunicati>
tel. 049-8273066/3041



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

This study was funded by the University of Padua, Strategic research grant: “Translation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: from pathobiology to molecular medicine and prevention” and Veneto Region, Regional Health System.