

Padova, 18 febbraio 2021

MORTE IMPROVVISA DEI GIOVANI ATLETI – SCOPERTO MECCANISMO CELLULARE CHE CAUSA ARITMIA E DECESSO

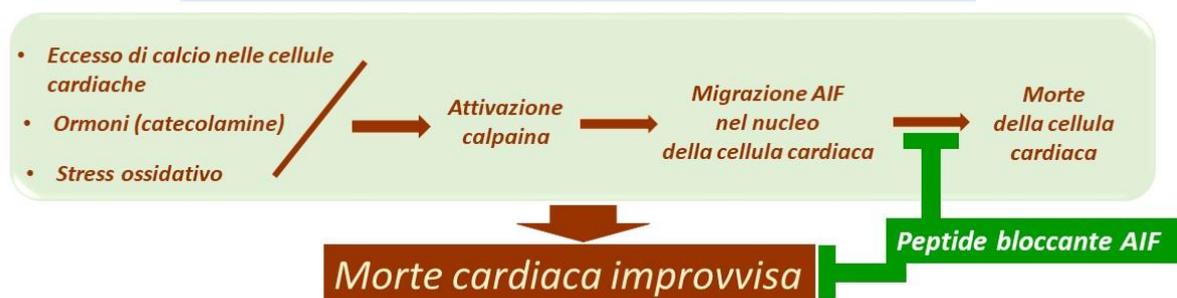
Team di ricercatori italo-americano svela i meccanismi della proteina killer delle cellule cardiache e mette a punto una molecola in grado di bloccarla

Ogni anno, oltre 400.000 persone muoiono di morte cardiaca improvvisa e la cardiomiopatia aritmogena è una della più frequenti forme di malattia cardiaca su base genetica che predispone giovani atleti a questa fatalità.

Clinici e ricercatori dell'Università di Padova hanno fornito contributi fondamentali alla caratterizzazione patologica della malattia (Gaetano Thiene e Cristina Basso), genetica della cardiomiopatia aritmogena (Gian Antonio Danieli, Alessandra Rampazzo e Kalliopi Pilichou), clinica (Andrea Nava) e allo studio della morte cardiaca improvvisa negli atleti (Domenico Corrado). Tra le manifestazioni cliniche più evidenti della cardiomiopatia aritmogena ci sono alterazioni della forza di contrazione del muscolo cardiaco e la comparsa di aritmie.

Gli studi hanno evidenziato che nel cuore di questi soggetti, soprattutto dopo esercizio fisico, le cellule miocardiche vanno incontro a morte e vengono rimpiazzate da tessuto fibroso o fibroadiposo. Queste alterazioni predispongono, a loro volta, allo sviluppo di pericolose aritmie e persino alla morte cardiaca improvvisa.

Resta sconosciuta, tuttavia, la via che lega la proteina difettosa con la morte cellulare. Svelare i meccanismi intracellulari responsabili prima delle alterazioni funzionali e in seguito della morte è fondamentale per identificare nuove strategie terapeutiche essendo ancora oggi impraticabile la correzione del difetto genetico.



Nello studio *L'esercizio innesca il troncamento AIF mediato da CAPN1, inducendo la morte delle cellule dei miociti nella cardiomiopatia aritmogena* (<https://stm.sciencemag.org/content/13/581/eabf0891/tab-pdf>) pubblicato sulla prestigiosa rivista americana «Science Translational Medicine», condotto da ricercatori dell'Università di Padova e della Johns Hopkins University di Baltimora, con la collaborazione di diversi scienziati operanti in altre università nel mondo* sono stati descritti dei possibili meccanismi molecolari che potrebbero spiegare perché l'esercizio fisico, soprattutto se prolungato, possa portare a morte cardiaca improvvisa o progressione verso lo scompenso cardiaco in soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena.

Nello studio Stephen P. Chelko (Florida State e Johns Hopkins University) e il team di Fabio Di Lisa e Nazareno Paolocci (Università di Padova e Johns Hopkins) riportano, per la prima volta, che i topi con una mutazione genica che rende la desmogleina-2 completamente inattiva muoiono prematuramente durante sessioni di nuoto prolungato.

La desmogleina-2 è una proteina essenziale per la funzione e la stabilità del desmosoma. Quest'ultimo è una struttura proteica complessa che, nel cuore come in altri tessuti, ha il compito di tenere due cellule adiacenti strutturalmente e funzionalmente accoppiate. La formazione del desmosoma è controllata da molti geni, e la mutazione di uno o più di questi geni, interrompendo la coesione strutturale tra una cellula cardiaca e l'altra, predispone a problemi cardiaci, incluse le aritmie o la morte cardiaca improvvisa. Tuttavia i meccanismi che legano il difetto genetico all'insorgenza dei quadri clinici restano ignoti. La loro conoscenza è necessaria per lo sviluppo di terapie mirate a prevenire le alterazioni cellulari evitando di dover arginare le conseguenze di danni irreversibili.

I ricercatori hanno notato che, in assenza di stimoli fisiologici come l'esercizio o condizioni patologiche come lo stress psicosociale, i topi senza desmogleina funzionante raggiungono l'età adulta e la senescenza. **Il fattore scatenante la morte improvvisa è dunque lo sforzo fisico, in analogia con quanto potrebbe succedere in individui ignari di esseri portatori di una anomalia genetica del muscolo cardiaco fino ad evento fatale scatenato dall'esercizio.** Lo studio ha permesso di ricostruire le diverse fasi cellulari responsabili delle morte delle cellule cardiache nei topi con la desmogleina mutata durante sessioni di nuoto prolungato. In queste condizioni si è evidenziata l'attivazione della calpaina, una proteina che traslocando nei mitocondri attiva, a sua volta, un'altra proteina (AIF, o apoptosis-inducing factor) che causa la morte cellulare. L'AIF è una normale "costitutente" dei mitocondri, ma, quando è alterata dalla calpaina, abbandona questi organelli e si porta nel citosplasma delle cellule. Qui può trovare delle proteine trasportatrici cui si lega e che la porteranno al nucleo della cellula cardiaca. In questo modo l'AIF danneggia il DNA e, di fatto, ucciderà le cellule miocardiche.

Quindi il lavoro ha il pregio di aver rivelato la sequenza di eventi che lega l'alterazione genetica con la malattia cardiaca. Dopo aver evidenziato il coinvolgimento dell'AIF in questa sequenza di eventi, gli studiosi si sono rivolti a colleghi ricercatori del CNR di Napoli (Nunzianna Doti e Menotti Ruvo) che hanno messo a punto delle molecole in grado di impedire il legame di AIF con queste proteine trasportatrici, in particolare la ciclofilina-A.

«A questo scopo è stato realizzato un modello in vitro nel quale cellule derivatizzate da quelle cardiache di soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena sono state trattate con elevate concentrazioni di calcio e ormoni come le catecolamine per simulare quanto è verosimile avvenga nel cuore di un atleta durante uno sforzo fisico – **spiega il prof. Fabio Di Lisa, del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova** -. Questo trattamento, soprattutto se prolungato nel tempo, ad esempio, per una settimana, causava la morte di queste

cellule cardiache. Tuttavia, se queste cellule trattate con eccesso di calcio e catecolamine ricevevano anche il peptide sintetico che impedisce il legame di AIF alla ciclofilina, il numero dei miociti che andava a morte era significativamente ridotto. Quindi l'uso di questa strategia farmacologica ha sicuramente permesso, per il momento, di validare il meccanismo responsabile della morte di cellule cardiache, cioè l'attivazione del sistema calpain1/AIF/ciclofilina-A. L'efficacia di questi peptidi inibitori, finora dimostrata in vitro, dovrà ora essere saggiata in vivo sottoponendo i topi con la desmogleina-mutata a sforzo fisico.»

La morte cardiaca improvvisa in soggetti portatori di cardiomiopatia aritmogena, o di altre forme ereditarie o acquisite, può essere prevenuta solo con l'astensione dall'esercizio fisico mentre il rischio di aritmie, in questi stessi soggetti, con l'impianto permanente di defibrillatori.

«Le nostre ricerche suggeriscono che la somministrazione di peptidi simili a quelli sintetizzati dai ricercatori del CNR di Napoli potrebbe avere la capacità di arrestare, almeno in parte, la progressione della disfunzione cardiaca verso un definitivo scompenso cardiaco in pazienti portatori di cardiomiopatia aritmogena e, con esso, il rischio di sviluppare aritmie fatali – dice il prof. Nazareno Paolocci, Dipartimento di Scienze biologiche dell'Università di Padova e all'Università di Baltimora -. Infatti, lo stesso meccanismo di morte cellulare descritto per le cellule responsabili della forza di contrazione del muscolo cardiaco potrebbe essere operante anche nelle cellule che dettano il ritmo cardiaco.»

Anche se l'eventuale uso clinico di queste tipo richiede un iter molto complesso e costoso, questo studio apre una nuova frontiera per la prevenzione ed il trattamento clinico della cardiomiopatia aritmogena, una condizione clinica per cui, al momento, in aggiunta all'astensione dall'esercizio fisico e all'impianto di defibrillatori, si possono prescrivere solo farmaci come beta bloccanti o antiaritmici. Questi ultimi curano solo le conseguenze della malattia ma non eliminano le cause delle alterazioni cellulari dovute a difetti di desmogleina o proteine simili, come descritto nello studio presente.

*Florida State, l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del CNR (IBB-CNR) di Napoli, Harvard, Università di Genova, St. George's University of London, Macquarie University, Albert Einstein College of Medicine di New York, and Medical University of South Carolina in Charleston.