

Padova, 11 ottobre 2023

## **CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA**

**Finanziato con 4 milioni di euro il progetto di ricerca coordinato dall'Università di Padova**

Si chiama **IMPACT** - Cardiogenomics meets Artificial Intelligence: a step forward in arrhythmogenic cardiomyopathy diagnosis and treatment – il progetto di ricerca della durata di 36 mesi finanziato con 4 milioni di euro dall'European Innovation Council per la cardiogenomica. La missione dell'European Innovation Council, istituito dalla Commissione europea nel 2021, è quella di individuare e sviluppare tecnologie innovative per la ricerca.

Il team internazionale - coordinato dalla professoressa Alessandra Rampazzo del Dipartimento



*Alessandra Rampazzo*

di Biologia dell'Università di Padova e composto da Universiteit Maastricht (dottoressa Martina Calore), Universitair Medisch Centrum Utrecht (dottoressa Anneline te Riele), Gruppo Lutech (dottoressa Barbara Alicino), Consorzio Italtotec (dottoressa Melissa Balzarotti), Ksilink (dottor Peter Sommer) e Italfarmaco (dottor Christian Steinkuhler) - studierà lo **sviluppo di nuove terapie per la**

**cardiomiopatia aritmogena (ACM), una malattia genetica che colpisce il cuore e che rappresenta una delle principali cause di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa.** Con un'incidenza di 1 su 5000, può essere considerata una malattia cardiovascolare di grande rilevanza.

La cardiomiopatia aritmogena è una patologia degenerativa che interessa il cuore, frequentemente coinvolta nella morte improvvisa di atleti e adolescenti. Il segno istopatologico caratterizzante è la sostituzione fibroadiposa del miocardio, che pregiudica il funzionamento del muscolo cardiaco portando all'insorgenza di aritmie ventricolari. Ad oggi non è disponibile alcuna terapia per prevenire o almeno rallentare le progressive modificazioni del tessuto cardiaco.

Numerosi sono i geni le cui mutazioni sono certamente coinvolte in questa patologia, alcuni dei quali scoperti dal gruppo di ricerca della professoressa Alessandra Rampazzo. Tuttavia, molte delle alterazioni genetiche identificate nel DNA dei pazienti affetti sono di significato incerto e non ancora direttamente correlati alla patologia, e quindi di utilità limitata sia per i genetisti che per i medici.

«Grazie ai finanziamenti ottenuti da Horizon Europe, il nostro progetto di ricerca si propone di aprire nuove prospettive terapeutiche basandosi sui risultati ottenuti nei diversi modelli proposti. Si tratta di un progetto innovativo e multidisciplinare, il cui successo è fortemente sostenuto dalle diverse ma complementari competenze dei partner europei che fanno capo a istituzioni accademiche e aziende leader nel settore informatico, biotecnologico e farmaceutico – **dice la professoressa**

**Alessandra Rampazzo del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova, coordinatrice scientifica del team internazionale** –. Una tale collaborazione consentirà di raggiungere gli ambiziosi traguardi prefissati. L'obiettivo generale del progetto finanziato dalla comunità europea è quello di integrare e analizzare mediante l'intelligenza artificiale i dati clinici e molecolari provenienti dal registro dei pazienti con ACM con dati provenienti da analisi strutturali e funzionali di modelli cellulari, quali microtessuti cardiaci tridimensionali, e modelli in vivo. Questi risultati ci permetteranno di ottenere una migliore comprensione del ruolo e dell'impatto di alterazioni genetiche sulla progressione clinica della cardiomiopatia aritmogena. Inoltre – **conclude Alessandra Rampazzo** – il progetto prevede uno screening e una successiva valutazione del potenziale terapeutico di numerosi composti e molecole innovative, sia in modelli cellulari che animali».

La scoperta di nuovi bersagli terapeutici e la comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti non solo potrebbero portare a nuove terapie per l'ACM, ma potrebbero aprire la strada ad una migliore gestione clinica della malattia e a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Il meeting di tutti i partecipanti, che ufficializzerà l'avvio del progetto, si terrà a Padova il 26 e 27 ottobre.

### **ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY**

**A research project coordinated by the University of Padua has been funded with 4 million euros**

The research project, named IMPACT - Cardiogenomics meets Artificial Intelligence: a step forward in arrhythmogenic cardiomyopathy diagnosis and treatment - will run for 36 months and has been funded with 4 million euros by the European Innovation Council for cardiogenomics. The mission of the European Innovation Council, established by the European Commission in 2021, is to identify and to develop innovative technologies for research.

The international team, led by Professor Alessandra Rampazzo of the Department of Biology at the University of Padua and composed of researchers from Universiteit Maastricht (Dr. Martina Calore), Universitair Medisch Centrum Utrecht (Dr. Anneline te Riele), Lutech Group (Dr. Barbara Alicino), Italbiotec Consortium (Dr. Melissa Balzarotti), Ksilink (Dr. Peter Sommer), and Italfarmaco (Dr. Christian Steinkuhler), will study the development of new therapies for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM), a genetic disease that affects the heart and represents one of the main causes of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. With an incidence of 1 in 5000, it can be considered a highly relevant cardiovascular disease.

Arrhythmogenic cardiomyopathy is a degenerative heart condition often implicated in the sudden death of athletes and adolescents. The histopathological hallmark is fibroadipose replacement of the myocardium, which impairs the functioning of the cardiac muscle, leading to the onset of ventricular arrhythmias. Currently, there is no therapy available to prevent or at least slow down the progressive tissue changes that could be ultimately fatal.

Mutations in numerous disease genes have been identified as contributors to this condition. However, many of the genetic alterations found in the DNA of affected patients have uncertain significance and are not yet directly linked to the disease, providing limited utility for both geneticists and physicians.

"Thanks to the funding obtained from Horizon Europe, our research project aims to open up new therapeutic perspectives based on the results obtained from various disease models. This is an innovative and multidisciplinary project, whose success is strongly supported by the diverse but complementary expertise of partners from academic institutions and leading companies in the fields of computer science, biotechnology, and pharmaceuticals," says Professor Alessandra Rampazzo of the Department of Biology at the University of Padua, scientific coordinator of the international team. "Such collaboration will allow us to achieve our ambitious goals. The overall objective of the project funded by the European Community is to integrate and analyze clinical and molecular data from the ACM patient registry using artificial intelligence, along with data from structural and functional analyses of cellular models such as three-dimensional cardiac microtissues and in vivo models. These results will enable us to gain a better understanding of the role and impact of genetic alterations on the clinical progression of arrhythmogenic cardiomyopathy. Additionally," Alessandra Rampazzo concludes, "the project includes screening and subsequent evaluation of the therapeutic potential of several compounds and innovative molecules, both in cellular and animal models."

The discovery of new therapeutic targets and an understanding of the underlying pathogenic mechanisms could not only lead to new therapies for ACM but could also pave the way for better clinical management of the disease and an improvement in the quality of life for patients.

The meeting of all participants, which will officially launch the project, will be held in Padua on October 26th and 27th.

La Professoressa Alessandra Rampazzo del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova, da molti anni si occupa dello studio della genetica molecolare della cardiomiopatia aritmogena. All'interno del progetto IMPACT, con i colleghi Professor Libero Vitiello e Dottoressa Martina Calore sempre del Dipartimento di Biologia, si focalizzerà sull'analisi di modelli in vivo e in vitro di malattia allo scopo di identificare dei bersagli terapeutici. Fanno parte del team padovano la Professoressa Milena Bellin, che valuterà l'effetto patogeno di varianti genetiche utilizzando microtessuti cardiaci umani generati da cellule staminali pluripotenti coltivate in laboratorio, e la Professoressa Paola Braghetta del Dipartimento di Medicina Molecolare che, con il Dottor Nicola Facchinello del CNR-Istituto di Neuroscienze, metterà a disposizione le competenze istologiche e biochimiche per studiare i meccanismi molecolari che controllano la funzionalità cardiaca nei modelli di malattia.