



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Disturbi cardiaci: descritto a livello atomico il meccanismo di azione dell'ivabradina sulla proteina bersaglio HCN4

Uno studio internazionale, coordinato dall'Università Statale di Milano, mostra per la prima volta la struttura della proteina canale HCN4 in complesso con l'ivabradina, unico farmaco in commercio per questa famiglia di proteine. La ricerca, pubblicata su [PNAS](#), apre la strada allo sviluppo di farmaci specifici per i diversi canali della famiglia degli HCN, coinvolti in malattie cardiache e neurologiche, come encefalopatie epilettiche infantili e dolore cronico.

Milano, 15 luglio 2024. Il battito cardiaco è in prima istanza un processo elettrico ed è per sua natura automatico, non dipende cioè da impulsi esterni. A garantirne l'automaticità contribuiscono i canali HCN, proteine che generano delle piccole correnti elettriche che collegano la fine di un battito al successivo. Nello specifico, HCN4 è stata identificata come la proteina "pacemaker", che regola l'attività ritmica del cuore. Ad oggi, l'ivabradina è l'unico inibitore dei canali HCN in commercio e viene usata nella terapia della cardiomiopatia ischemica, delle coronaropatie e dell'insufficienza cardiaca, grazie alla sua capacità di rallentare il ritmo cardiaco.

I progressi nel campo dello sviluppo di farmaci sono notevolmente favoriti dalle informazioni sulla struttura 3D delle proteine bersaglio. A tal fine, lo studio internazionale coordinato dall'Università Statale di Milano e pubblicato su [PNAS](#), mostra, per la prima volta, la struttura della proteina canale HCN4 in complesso con l'ivabradina, unico farmaco in commercio per questa famiglia di proteine.

Questa ricerca conferma in modo inequivocabile che **il farmaco è un bloccante del canale aperto e identifica i residui che interagiscono**, direttamente ed indirettamente, con la molecola. Quest'ultimi sono particolarmente rilevanti in quanto possono **aprire la strada allo sviluppo di farmaci specifici per i diversi isotipi della famiglia degli HCN**. Mentre, ad esempio, **HCN4 è coinvolto nei disturbi cardiaci, altri isotipi** giocano un ruolo più importante nelle **malattie neurologiche**: forme intrattabili di **encefalopatie epilettiche infantili (EIEE)** dipendono da disfunzioni di **HCN1**, mentre **HCN2** è cruciale nello sviluppo del **dolore cronico**.

Il lavoro nasce dalla collaborazione tra **Andrea Saponaro**, primo autore dello studio e ricercatore di Fisiologia presso il dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari e la Prof.ssa **Anna Moroni**, referente del lavoro e docente di Fisiologia al dipartimento di Bioscienze.

Lo studio si è avvalso della metodica d'avanguardia della **microscopia crioelettronica di singola particella**, finanziata dall'Ateneo e del CRC-Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, **in sinergia con l'analisi computazionale** (simulazione di dinamica molecolare), coordinata da Gerhard Thiel e Kay Hamacher, professori della Università politecnica di Darmstadt (Germania) e con **l'elettrofisiologia cellulare**, svolta nel laboratorio diretto da Anna Moroni.

Il lavoro di ricerca si inserisce nel **progetto finanziato da Fondazione Cariplo** ad Andrea Saponaro, volto all'identificazione di caratteristiche isotipo-specifiche dei vari componenti della famiglia dei canali HCN, nel progetto finanziato dalla **Fondazione Telethon**, coordinato da Anna Moroni, sulla



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

comprensione e cura di malattie genetiche legate ai canali HCN e nel progetto finanziato dalla **Fondazione Leducq** a Dario Di Francesco, professore emerito di fisiologia dell'ateneo, volto alla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della regolazione dell'attività del canale HCN4.

Ufficio Stampa Università Statale di Milano

Chiara Vimercati, cell. 331.6599310

Glenda Mereghetti, cell. 334.6217253

Federica Baroni, cell. 334.6561233 – tel. 02.50312567

ufficiostampa@unimi.it