



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

Cardiologia: quando la Tachicardia è ereditaria

Il gruppo di Dario DiFrancesco all'Università Statale di Milano individua per la prima volta la causa genetica di una tachicardia. Lavoro sulla rivista European Heart Journal (1)

Milano, 8 febbraio 2016 - Le tachicardie sono aritmie cardiache caratterizzate da battito fortemente accelerato (>95-100 battiti al minuto a riposo) e/o da improvvise ingiustificate accelerazioni del ritmo sproporzionate rispetto al reale bisogno dell'organismo. Alcune forme di tachicardia hanno una componente di predisposizione ereditaria le cui cause erano fino ad oggi in larga parte sconosciute.

Studiando i componenti di una famiglia italiana affetta da "Tachicardia Sinusale Inappropriata" (TSI), i ricercatori del PaceLab del Dipartimento di Bioscienze dell'Università Statale di Milano, diretto da Dario DiFrancesco, sono riusciti a correlare questa patologia ad una mutazione di HCN4, le strutture molecolari che formano i canali ionici "pacemaker", di cui erano portatori tutti i soggetti esaminati. Il canale "pacemaker", denominato anche canale "funny", fu inizialmente identificato da DiFrancesco e collaboratori nel 1979 (2) ed è stato ampiamente studiato e caratterizzato da decenni nel PaceLab come principale meccanismo di generazione del ritmo spontaneo del cuore e controllo della frequenza cardiaca.

Il lavoro descrive il primo caso di tachicardia di cui si scopre la causa ereditaria. I ricercatori del PaceLab hanno anche scoperto il meccanismo molecolare alla base dell'accelerazione del ritmo.

All'inizio del 2006 lo stesso gruppo di DiFrancesco aveva descritto la scoperta di una famiglia con **bradicardia** causata da una mutazione di HCN4 (3). Dopo quel lavoro, numerose altre mutazioni furono riportate in letteratura, tutte con la caratteristica di essere *loss-of-function*, cioè di **diminuire** il contributo della corrente "funny" al meccanismo del pacemaker, e quindi di rallentare il cuore.

Ci sono voluti 10 anni per identificare una mutazione che ha l'effetto opposto e induce **tachicardia**: la mutazione scoperta in questo lavoro dai ricercatori della Statale è infatti *gain-of-function* e ha la proprietà di **umentare** il contributo della corrente "funny" all'attività pacemaker, accelerando quindi il cuore.

Il risultato raggiunto da questo studio spiega anche alcune caratteristiche della Tachicardia Sinusale Inappropriata, prima d'ora rimaste inspiegabili, come per esempio la dipendenza dal sistema nervoso autonomo: molti pazienti TSI soffrono infatti di improvvisi e ingiustificati aumenti della frequenza che vengono interpretati come una accentuata sensibilità allo stimolo simpatico adrenergico. Inoltre, il risultato dello studio spiega come mai la sindrome TSI venga curata eccellentemente dall'**ivabradina**, un farmaco molto noto che blocca specificamente il canale "funny" e che viene oggi usato nella terapia della cardiomiopatia ischemica, delle coronaropatie e dell'insufficienza cardiaca grazie alla sua capacità di rallentare il ritmo cardiaco.

La rilevanza clinica del lavoro del gruppo di DiFrancesco, la novità dei risultati e il loro impatto sull'impostazione della ricerca futura nell'ambito della genetica delle aritmie, sono oggetto del lungo editoriale firmato *sull'European Heart Journal* da due cardiologi di chiara fama, uno dei quali (Prof. Melvin Scheinman, UCSF) è l'inventore del metodo di ablazione per le fibrillazioni atriali (4).

1. Baruscotti M, Bucchi A, Milanesi R, Paina M, Barbuti A, Gneccchi-Ruscione T, Bianco E, Vitali- Serdoz L, Cappato R, DiFrancesco D. A gain-of-function mutation in the cardiac pacemaker HCN4 channel increasing cAMP sensitivity is associated with familial Inappropriate Sinus Tachycardia. *Eur Heart J*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print] PMID: 26553542. doi:10.1093/eurheartj/ehv582
2. Brown,H.F., DiFrancesco,D. & Noble,S.J. (1979) How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 280, 235-236
3. Milanesi R., Baruscotti M., Gneccchi-Ruscione T. & DiFrancesco D. (2006) Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. *New Engl. J. Med.* 354(2),151-157
4. Vedantham V, Scheinman MM. Familial inappropriate sinus tachycardia: a new chapter in the story of Hcn4 channelopathies. *Eur Heart J*. 2015 Dec 18. [Epub ahead of print] PMID: 26685973 doi:10.1093/eurheartj/ehv635

Per informazioni:

Ufficio Stampa Università Statale di Milano
Anna Cavagna
Glenda Mereghetti
Tel. 02 50312983 – 02 50312025
ufficiostampa@unimi.it