

## Ricerca italiana scopre il gene modificatore del rischio cardiaco

*Genetica. Uno studio condotto dall'Irccs Auxologico di Milano mostra che la stessa variante può avere effetti opposti in due forme della sindrome da morte improvvisa tra le prime cause di morte tra i giovani*

Francesca Cerati



Muoiono nuotando, correndo, per uno spavento o per il suono di un campanello che li sveglia di notte. Sono ragazzi, bambini, e la loro morte sembra inspiegabile fino a quando non si scopre che il cuore nascondeva un segreto nel Dna. Si chiama sindrome del QT lungo, colpisce una persona ogni millecinquecento ed è la prima causa di morte cardiaca improvvisa nei giovani. Adesso, grazie a uno studio appena pubblicato sullo «European Heart Journal», quella malattia è un po' meno misteriosa e più controllabile.

Il lavoro porta la firma del professor Peter Schwartz, direttore del Centro per le Aritmie Genetiche dell'Irccs Istituto Auxologico Italiano di Milano, con colleghi svedesi, americani e di Hong Kong e del suo gruppo con i professori Lia Crotti, Massimiliano Gnecci e il dottor Luca Sala. La domanda che ha animato la ricerca è vecchia di venticinque anni: perché due fratelli con la stessa identica mutazione genetica hanno destini così diversi? Uno muore improvvisamente, l'altro vive una vita del tutto normale. Schwartz sospettava che esistessero varianti genetiche innocue nei soggetti sani ma capaci di modificare, in meglio o in peggio, gli effetti della mutazione-malattia. Lo aveva cominciato a dimostrarlo studiando cinquecento persone di ventisei famiglie sudafricane, tutte discendenti da un antenato olandese del 1690 e tutte affette dalla sindrome: da quel lavoro erano emersi i primi «geni modificatori» per le malattie cardiache.

La svolta è arrivata nel 2018 con un caso apparentemente ordinario: un ragazzo con QT lungo tipo 1 che aveva avuto un arresto cardiaco, mentre padre e due zii con la stessa mutazione non avevano mai avuto sintomi. Usando le cellule staminali pluripotenti — che permettono di riprodurre in laboratorio le cellule cardiache del paziente — il gruppo ha identificato una variante del gene MTMR4 presente solo nei familiari sani. Questa variante, interagendo con un altro gene, riusciva a neutralizzare gli effetti della mutazione. Era la prima volta che si chiariva il meccanismo d'azione di un gene modificatore.

Il dato più sorprendente è arrivato dopo. Analizzando 1192 pazienti, lo studio ha dimostrato qualcosa di mai ipotizzato: la stessa variante che protegge i pazienti con QT lungo tipo 1 aumenta il rischio di aritmie fatali in quelli con tipo 2. Lo stesso gene, in contesti molecolari diversi, fa cose opposte. «La propensione individuale alle aritmie non dipende solo dalla mutazione che causa la malattia, ma dall'intero panorama genomico del paziente», spiega Schwartz. «Dobbiamo pensare sempre di più in termini di medicina personalizzata».

Le ricadute pratiche sono già concrete. «Da molti mesi il mio Centro è il primo al mondo a verificare con lo screening di routine se i pazienti sono portatori di questa variante su MTMR4», racconta il professore. «Se sono LQT1 possiamo stare più tranquilli; se sono LQT2 adottiamo una prevenzione più aggressiva. Questa è davvero medicina di precisione». E lo screening è immediatamente estendibile ad altri centri: basta aggiungere MTMR4 al pannello dei geni già analizzati.

La scoperta apre nuove piste terapeutiche. Il gruppo sta valutando con tecniche di machine learning se il meccanismo identificato possa portare allo sviluppo di nuove molecole per le forme più gravi di LQT1.

I tempi però sono quelli della scienza: «Diversi anni», ammette Schwartz. Sulla terapia genica la risposta è netta: «Non ha alcun senso. I nostri pazienti li salviamo tutti con le terapie tradizionali — i beta bloccanti e la denervazione cardiaca, che ho introdotto nel 1975. Non serve una terapia sperimentale rischiosa quando le cure che abbiamo funzionano benissimo, con buona qualità di vita e protezione dalla morte improvvisa». Quella base terapeutica resterà. La genetica la renderà semplicemente più precisa.

© RIPRODUZIONE RISERVATA