

Lo studio. Importanti risultati sono stati ottenuti nella terapia della sindrome del QT Lungo

Il prof. Schwartz: sta arrivando la medicina di precisione

Abbiamo chiesto al Professor Peter Schwartz, Direttore del Centro per lo Studio e la Cura delle Aritmie Cardiache di Origine Genetica dell'Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, di Milano di commentare le sue ultime scoperte sulla terapia della Sindrome del QT Lungo (nota come LQTS), la prima causa di morte improvvisa sotto i 20 anni.

Professore, che cos'è la LQTS e quali sono i suoi ultimi risultati?

La LQTS è una malattia genetica, che ha una prevalenza di 1 su 2000 nati (quindi non particolarmente rara) e che può causare sincope (svenimenti), arresti cardiaci e morte improvvisa nei pazienti non in terapia. Le situazioni in cui questi eventi fatali occorrono sono di solito l'attività fisica intensa specialmente in condizioni di stress, il nuoto, gli spaventi, i rumori improvvisi specialmente al risveglio. In caso di mancata diagnosi dopo la prima sincope, la

mortalità è del 20% in un anno mentre nei pazienti curati nel modo giusto (con farmaci che sono quasi privi di effetti collaterali) la mortalità è ora inferiore all'1%. Tuttavia vi sono parecchi pazienti in cui le terapie tradizionali non sono sufficienti o hanno controindicazioni specifiche (ad esempio, asma) e non possono essere usate. Questo spesso conduce all'impianto di defibrillatori automatici che salvano la vita ma ne peggiorano la qualità a causa delle spesso gravi complicazioni post-intervento. Nuove e più specifiche terapie sono necessarie.

E quindi lei cosa ha fatto?

Siamo partiti da due osservazioni. La prima è che le mutazioni genetiche causa di LQTS agiscono in diversi modi specifici, il più importante dei quali è una alterazione di quello che si chiama "trafficking" e cioè il processo per cui una proteina indispensabile per la regolazione elettrica del cuore lascia il nucleo della

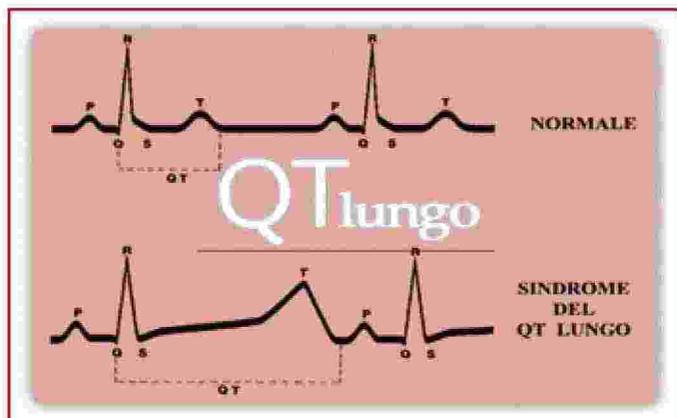
cellula e raggiunge la sua membrana di superficie dove può esercitare la sua normale funzione. Molti dei pazienti con LQTS sono a rischio di aritmie mortali proprio perché le loro specifiche mutazioni bloccano questo "trafficking". La seconda è che c'è già in commercio, con ottimi dati di sicurezza, un farmaco che viene usato con successo per una grave malattia respiratoria, la fibrosi cistica (anch'essa causata da mutazioni, su un gene diverso da quello della LQTS, che alterano il "trafficking"), proprio perché corregge questo meccanismo. Abbiamo pensato quindi di vedere se questo farmaco (Lumacaftor o LUM) poteva correggere il difetto prodotto dalle mutazioni nella LQTS.

E come avete fatto?

Abbiamo sfruttato una tecnica, che ha portato al premio Nobel per la Medicina nel 2012, che ci permette di trasformare le cellule della pelle dei nostri pazienti in quelle del loro cuore, con tutte le loro

specifiche caratteristiche genetiche. E' un processo lungo e costoso che però ci ha consentito di studiare l'effetto di vari farmaci sulle cellule del cuore di 5 miei pazienti tutti sopravvissuti ad un arresto cardiaco, e quindi affetti da forme di LQTS molto gravi. Abbiamo dimostrato che il LUM normalizza completamente le cellule dei pazienti con difetti di "trafficking". Questo ha aperto le porte alla possibilità di verificare se quanto vediamo nelle cellule predice la risposta dei pazienti. Siamo quindi passati alla verifica clinica e i primi risultati nei nostri pazienti sono incoraggianti. Questo permetterà, se necessario, di proteggere i pazienti per cui le terapie tradizionali sono insufficienti con una nuova terapia diretta in modo specifico a correggere il difetto proprio della loro mutazione. Ovviamente, ci vogliono più dati clinici ma possiamo dire che siamo davvero entrati nell'era della "Medicina di Precisione". ■

Sfruttando una tecnica che ha portato al premio Nobel per la Medicina nel 2012, è possibile trasformare le cellule della pelle dei pazienti in quelle del loro cuore



In alto il prof. Schwartz; qui sopra il confronto fra un tracciato normale e uno con la sindrome del QT Lungo

