

Basi molecolari delle aritmie nei pazienti con cardiomiopatie genetiche: quando il citoscheletro incontra i canali ionici

Matteo Vatta

Department of Pediatrics (Cardiology) and Molecular Physiology and Biophysics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

Key words:

Dilated cardiomyopathy; Hypertrophic cardiomyopathy; Ion channels; Long QT syndrome; Na_v1.5; Sudden cardiac death.

Cardiomyopathies represent a significant clinical and social issue due to their high morbidity and mortality. In addition to myocardial dysfunction, the often associated arrhythmias are an additional risk factor for morbidity and mortality in heart failure individuals. Arrhythmias are frequently correlated to cardiac pump failure, but they may develop in asymptomatic heart failure subjects with preserved ejection fraction and stable hemodynamic performance. Up to date, arrhythmias have been explained by the occurrence of cardiac valve diseases or myocardial morphological alterations. However, recent evidence suggests a tight structural and functional link, at the molecular level, between ion channels and cytoskeletal proteins involved in the structural alterations that lead to heart failure. Furthermore, mutations in these structural proteins may cause ion channel dysfunction resulting in a higher risk of arrhythmias. These new elements of investigation may allow a better understanding of the arrhythmogenic phenomenon in heart failure patients and facilitate alternative research approaches and innovative clinical applications.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 746-752)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 ottobre 2009; nuova stesura il 21 gennaio 2010; accettato il 22 gennaio 2010.

Per la corrispondenza:

Matteo Vatta, PhD

Pediatrics (Cardiology)
Phoebe Willingham Muzzy
Molecular Cardiology
Research Laboratory
Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital
1102 Bates St. F.C. 430.04
Houston, TX 77030
U.S.A.
E-mail: mvatta@bcm.edu

Introduzione

Ogni anno negli Stati Uniti, più di 500 000 persone muoiono di morte cardiaca improvvisa (MCI), in gran parte a seguito di fenomeni aritmici in pazienti con malattie coronariche acute ed ischemia, seguite dalle malattie primarie del miocardio o cardiomiopatie che possono avere base secondaria, primaria idiopatica, genetica sporadica o familiare¹⁻⁴. Nei casi in cui l'autopsia non identifichi un ovvio coinvolgimento strutturale, la MCI può avere come cause principali sindrome aritmiche primarie come la sindrome del QT lungo (LQTS) e la sindrome di Brugada (BS), che fino a pochi anni fa si credeva originassero da mutazioni presenti esclusivamente nei geni codificanti i canali ionici *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2*, che hanno un ruolo fondamentale nella generazione e modulazione del potenziale d'azione cardiaco¹. Tuttavia, in questi soggetti con MCI ed autopsia negativa, non si può escludere che vi sia stato un rimodellamento molecolare subclinico non riscontrabile nello studio morfo-istologico.

Lo studio genetico e molecolare delle cause delle cardiomiopatie primarie ha dimostrato che, nella maggioranza dei casi, alla base vi sono difetti a carico del citoscheletro, che nel lungo periodo transitano il cuore da uno stato compensato allo scompenso, caratterizzato da alterazioni morfologiche, strutturali, emodi-

namiche ed elettriche. Questo rimodellamento cardiaco presuppone una maggior suscettibilità a disritmie e fenomeni di aritmie ventricolari di alta morbilità e in molti casi dall'esito infausto. Lo sviluppo delle aritmie a seguito del rimodellamento strutturale del miocardio è stato spesso spiegato con la modificazione della matrice extracellulare e l'aumento della deposizione del collagene nello spazio interstiziale reso vacante dalla perdita miocitaria. Tuttavia, il fenomeno di rimodellamento con deposizione da collagene non sempre spiega le alterazioni sull'ECG di base che si riscontrano anche in fasi precoci in pazienti asintomatici con cardiomiopatia genetica familiare o sporadica. Questo fenomeno ci ha portato ad indagare sui meccanismi alternativi alla base delle disritmie in pazienti con cardiomiopatia primaria. In particolare, negli ultimi anni, si è scoperto che proteine citoscheletriche come la distrofina, l' α -actinina-2, la teletonina, l' α 1-sintrofina e la caveolina-3, già identificate essere mutate in forme di cardiomiopatia e distrofia muscolare con interessamento cardiaco, si associano ai canali ionici come Ca_v1.2, Na_v1.5, K_v11.1, e K_v7.1 (Tabella 1), che regolano il potenziale d'azione cardiaco⁵⁻⁹. Recenti studi hanno dimostrato come mutazioni in queste proteine citoscheletriche possano mimare alterazioni dei canali ionici a loro associati e sviluppare sindromi aritmiche primarie in soggetti senza scompenso cardiaco¹⁰⁻¹³.

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Lo studio delle basi genetiche e molecolari della morte cardiaca improvvisa hanno evidenziato come fenomeni aritmici come la fibrillazione ventricolare o il blocco atrioventricolare possano sopravvenire in soggetti senza apparente danno strutturale o difetto emodinamico a carico del miocardio, ma con sindromi aritmiche come la sindrome del QT lungo. In due terzi di questi soggetti il meccanismo aritmico viene originato da alterazioni genetiche a carico di geni codificanti per i canali ionici. Questi canali mutati causano anomalie gravi nella cinetica, permeabilità e conduttività del canale. Anche in pazienti con forme di malattie strutturali del miocardio, come le cardiomiopatie, vi sono fenomeni aritmici simili a quelli dei pazienti con mutazioni genetiche a carico dei canali ionici. Recenti studi effettuati dal nostro laboratorio e da altri gruppi hanno evidenziato come molte proteine del citoscheletro si associno ai canali ionici. Inoltre, vi sono mutazioni a carico dei geni codificanti queste proteine che possono alterare la funzione dei canali associati, mimando così i fenomeni aritmici simili a quelli causati da mutazioni primarie nei canali stessi.

Questioni aperte. Le terapie di controllo nei pazienti con aritmie non hanno subito innovazioni sostanziali negli ultimi anni e non vi sono molte terapie differenziali per pazienti con o senza danno strutturale.

Le ipotesi. L'ipotesi di lavoro è che un numero sostanziale di pazienti con rimodellamento cardiaco anche compensati emodinamicamente sviluppino aritmie a causa dell'alterazione nelle strutture citoscheletriche che si associano ai canali ionici. È possibile che, alla luce di queste evidenze, il cardiologo possa optare per un intervento terapeutico aggressivo teso a ridurre il rimodellamento muscolare che, associato ad un uso misurato di bloccanti dei canali ionici usati nelle terapie antiaritmiche, potrebbe ridurre il rischio di morte improvvisa nei pazienti cardiopatici.

In questa breve sinopsi discuteremo di questi nuovi studi che analizzano il rapporto fra citoscheletro e canali ionici, e che rappresentano un nuovo livello di complessità nell'omeostasi elettrica del miocardio con un possibile nuovo

impatto sulla ricerca molecolare in cardiologia e la pratica clinica.

Alterazioni elettrocardiografiche nello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è tra le maggiori cause di decesso negli Stati Uniti con approssimativamente 5 milioni di pazienti e più di 500 000 nuovi casi ogni anno. La disfunzione cardiaca è spesso associata allo sviluppo di tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, entrambe alla base dei meccanismi che portano alla MCI¹⁴.

Nei casi in cui la MCI non sia dovuta ad un difetto miocardico strutturale, l'ipotesi che prevale è quella di un episodio aritmico che può avere base sia idiopatica, come nel caso della fibrillazione ventricolare idiopatica, che genetica sporadica o familiare, come nel caso di sindromi aritmiche primarie del tipo LQTS, BS, o tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica, tra le altre¹. È interessante notare che i pazienti con cardiomiopia primaria presentano spesso alterazioni elettrocardiografiche come il prolungamento dell'intervallo QT, dispersione del QT, soprallivellamento del tratto ST ed onda T anomala, specialmente sotto sforzo, che sono simili a quelle presenti nella LQTS, BS o tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica¹⁴. Oltre a ciò, pazienti con cardiomiopia dilatativa presentano anche difetti di conduzione come il blocco di branca e il blocco atrioventricolare¹⁴.

Le cardiomiopatie primarie

Le cardiomiopatie sono delle malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca. Lo scompenso cardiaco a seguito di cardiomiopia è un enorme e crescente problema sanitario e sociale che ha beneficiato di fondi di ricerca non commisurati alla diffusione del problema nella nostra società. Questo ha fatto sì che, nonostante l'avanzamento della scienza e della tecnologia, le terapie per il paziente cardiopatico rimangono prevalentemente sintomatologi-

Tabella 1. Geni identificati nei soggetti con sindrome del QT lungo.

Genotipo	Gene	Definizione	Locus	Proteina	Corrente associata	Probabile partner del citoscheletro
LQT1	KCNQ1	Subunità α del canale del potassio voltaggio-dipendente K_v LQT1	11p15.5	$K_v7.1$	I_{Ks}	CDKN1C, AKAP9
LQT2	KCNH2	Subunità H2 del canale del potassio voltaggio-dipendente	7q36.1	$K_v11.1$	I_{Kr}	CDKN1C, AKAP9
LQT3	SCN5A	Subunità α del canale del sodio voltaggio-dipendente tipo V	3p21	$Na_v1.5$	I_{Na}	CAV3, SNTA1, ANK2, ANK3, GJA5, GPD1L, T-CAP
LQT4	ANK2	Anchirina-B	4q25-q27	Anchirina-B	I_{Na}	
LQT5	KCNE1	Subunità β , tipo 1, del canale del sodio voltaggio-dipendente, sottofamiglia I_{Kk}	21q22.1-q22.2	Isk/b1	I_{Ks}/I_{Kr}	T-CAP
LQT6	KCNE2	Subunità β , tipo 2, del canale del sodio voltaggio-dipendente, sottofamiglia I_{Kk}	21q21.1	MiRP1/b2	I_{Ks}/I_{Ks}	
LQT7	KCNJ2	Canale del potassio voltaggio-dipendente, sottofamiglia J, tipo 2	17q23.1-q24.2	Kir2.1		AKAP5, ANK2
LQT8	CACNA1C	Isoforma $\alpha 1$ del canale del calcio di tipo L	12p13.3	$Ca_v1.2$	$I_{Ca,L}$	ACTN2, DMD
LQT9	CAV3	Caveolina-3	3p25	CAV3	I_{Na}	
LQT10	SCN4B	Subunità β del canale del sodio voltaggio-dipendente, tipo IV	11q23.3	SCN4B	I_{Na}	
LQT11	AKAP9	Proteina 9 di ancoraggio della chinasi-A	7q21-q22	AKAP9		
LQT12	SNTA1	$\alpha 1$ -Sintrofina	20q11.2	SNTA1	I_{Na}	

ACTN2 = α -actinina-2; AKAP5 = proteina 5 di ancoraggio della chinasi-A; ANK3 = anchirina-G; CDKN1C = inibitore 1C della chinasi ciclina-dipendente; DMD = distrofina; GJA5 = gap-junction proteina $\alpha 5$ (connessina-40); GPD1L = deidrogenasi glicerolo-3-fosfatoglicerol-1-simile; T-CAP = teletonina.

che e non hanno subito straordinarie modifiche per la prevenzione della MCI².

La classificazione delle cardiomiopatie primarie avviene normalmente secondo criteri morfologici e funzionali che le suddividono in quattro maggiori categorie: cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e cardiomiopatia restrittiva²⁻⁴.

Negli ultimi decenni ci si è resi conto dell'importanza dei fattori genetici nello sviluppo e progressione del quadro clinico di questi pazienti. In particolare, lo studio e l'analisi della ricorrenza delle cardiomiopatie nell'ambito familiare hanno permesso di riconoscere l'ereditarietà di queste patologie. Le cardiomiopatie a base genetica possono infatti venire trasmesse con modalità autosomica dominante, autosomica recessiva, legata al cromosoma X e matrilineare o mitocondriale. Oltre alle forme ereditarie, ci sono forme sporadiche di cardiomiopatie che derivano da mutazioni geniche *de novo*²⁻⁴.

L'analisi di genetica molecolare si è focalizzata per molti anni in larga parte su cardiomiopatie ereditarie monogeniche, cioè causate da mutazioni prevalentemente in un singolo gene. Questi studi hanno permesso di identificare un ampio numero di geni ed un ancor più ampio spettro di mutazioni, in gran parte "private", cioè presenti solo nel paziente analizzato, se il caso è sporadico, o presenti nel probando e nei membri portatori nel caso di cardiomiopatia familiare²⁻⁴ (Tabella 1). Nonostante la maggior parte delle mutazioni sia stata riscontrata in geni che codificano per proteine strutturali, alterazioni genetiche nel gene *SCN5A*, che codifica per la subunità α del canale cardiaco del sodio, sono state riscontrate in pazienti con cardiomiopatia dilatativa sporadica e familiare^{15,16}. Studi recenti hanno stabilito che mutazioni del gene *SCN5A* possono essere osservate con una prevalenza fino al 2.6% dei soggetti analizzati¹⁷. Finora non è stato ancora chiarito quale sia il meccanismo che lega le mutazioni del canale del sodio allo sviluppo di un difetto strutturale ed emodinamico, come la cardiomiopatia dilatativa. Tuttavia, studi recenti effettuati dal nostro e da altri laboratori su sindromi aritmiche primarie, hanno scoperto che alcune proteine del citoscheletro miocitario sono capaci non solo di legarsi, ma anche di modulare l'attività dei maggiori canali ionici che governano il potenziale d'azione cardiaco. Di seguito accenneremo a questi studi che potrebbero, almeno in parte, spiegare fenomeni aritmici in pazienti con una cardiomiopatia geneticamente determinata ma con rimodellamento cardiaco associato a funzione emodinamica non compromessa secondo la classificazione delle cardiomiopatie dell'American Heart Association, che include le canalopatie fra le forme di cardiomiopatia su base genetica⁴.

Le sindromi aritmiche primarie

Le malattie coronariche incidono per quasi l'80% delle MCI. Tuttavia, le sindromi aritmiche primarie sono la causa più importante di MCI in soggetti in cui l'autopsia è negativa e coprono circa il 5% di tutte le MCI.

Nei casi in cui non vi sono evidenze di alterazioni strutturali del miocardio, le cause considerate più comuni sono:

1) LQTS, 2) preeccitazione ventricolare (sindrome di Wolff-Parkinson-White) e 3) fibrillazione ventricolare idiopatica o BS, caratterizzata da sopraslivellamento del tratto ST nelle registrazioni precordiali, associata o meno a blocco di branca destra¹⁻⁴. Un'altra importante malattia caratterizzata dall'assenza di anomalie cardiache strutturali in cui l'incidenza di episodi aritmici gioca un ruolo centrale è la sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS). Anche se tra le possibili cause della SIDS oltre ai disturbi cardiaci, vi possono essere anomalie respiratorie, malattie gastrointestinali, disordini metabolici, incidenti traumatici, malformazioni cerebrali, o maltrattamenti, già nel 1976 Schwartz¹⁸ ipotizzò che anomalie nello sviluppo dell'inervazione simpatica cardiaca potessero predisporre gli infanti ad aritmie letali. L'ipotesi originaria teorizzava che uno squilibrio nel sistema nervoso simpatico potesse portare al prolungamento dell'intervallo QTc e alla suscettibilità ad aritmie maligne¹⁸. Dopo più di 20 anni, questa ipotesi ha trovato dimostrazione in uno studio in cui sono stati analizzati i tracciati elettrocardiografici di 34 442 neonati in Italia¹⁹. Il gruppo di Schwartz¹⁹ osservò che in 24 casi di SIDS su 34 il QTc era prolungato rispetto alla popolazione di controllo o ad altri neonati morti per altre cause. Di questi 24 casi, in 12 neonati il QTc era chiaramente prolungato e gli autori suggerirono che un QTc prolungato entro la prima settimana di vita possa venire associato alla SIDS¹⁹.

Recentemente, il ruolo delle alterazioni dei canali ionici (canalopatie) è risultato di importanza significativa nella prevalenza della SIDS, tanto da pensare che alcuni casi di SIDS non siano altro che presentazioni precoci di LQTS, BS o altre sindromi aritmiche primarie²⁰. Tra le sindromi meglio caratterizzate a livello genetico e molecolare, c'è sicuramente la LQTS.

La sindrome del QT lungo

La LQTS viene definita come un complesso di alterazioni nella ripolarizzazione cardiaca, che può essere genetica, sporadica o ereditaria, od acquisita²¹. La LQTS è caratterizzata da un alterato tracciato elettrocardiografico con il prolungamento dell'intervallo QTc generalmente >460-480 ms, bradicardia relativa, anomalie nell'onda T ed episodi di tachicardia ventricolare, in particolare "torsade de pointes"²¹. In un numero significativo di casi, episodi sincope e crisi epilettiche ricorrenti possono essere le prime manifestazioni sintomatologiche in soggetti affetti da LQTS. Questi sintomi dovrebbero suggerire un'attenta valutazione dell'ECG, che è uno strumento indispensabile per formulare una diagnosi puntuale e precisa. Sfortunatamente, vi sono molti casi di LQTS in cui la MCI è la prima manifestazione, anche se in alcuni di questi soggetti la storia clinica e familiare poteva suggerire una suscettibilità ereditaria alla MCI²¹.

La forma ereditaria di LQTS è generalmente trasmessa con una modalità autosomica dominante o recessiva, mentre le forme secondarie ed acquisite possono derivare da complicazioni di terapie farmacologiche con antibiotici come l'eritromicina, gli antistaminici come la terfenadina, gli agenti antiaritmici come la quinidina, gli antidepressivi triciclici quali la desipramina, la nortriptilina e la clomipramina, ed antifungini come il ketoconazole²¹. Anche disordini metabolici, come il diabete, ed elettrolitici, come l'ipokali-

mia, possono indurre LQTS²¹. Altri disturbi come l'asma, la sindattilia o la distrofia facio-scapolo-omerale, sono stati associati alla LQTS. In questi ultimi casi resta da chiarire quale sia il meccanismo che causa il prolungamento del QTc.

La genetica del QT lungo

La ricerca genetica e molecolare nella LQTS ha fatto passi significativi negli ultimi decenni. Nella maggioranza dei casi, la forma ereditaria della LQTS viene trasmessa con modalità autosomica dominante e viene chiamata anche sindrome di Romano-Ward (RWS), mentre la forma autosomica recessiva è anche chiamata sindrome di Jervelle e Lange-Nielsen (JLNS)²¹.

Nelle malattie a trasmissione autosomica dominante, il gene malattia viene trasmesso al 50% della prole di un individuo affetto, anche se la bassa od incompleta penetranza può mascherare il fenotipo clinico nei portatori di mutazioni. I soggetti con RWS sono caratterizzati dal prolungamento dell'intervallo QTc associato a sincope, morte improvvisa ed in alcuni casi epilessia^{1,21}.

La JLNS è una forma relativamente rara di LQTS in cui i pazienti manifestano gli stessi sintomi della RWS con associata sordità. I soggetti affetti da JLNS mostrano generalmente un maggior prolungamento dell'intervallo QTc ed un corso più maligno rispetto ai soggetti con RWS. Inoltre, Priori et al.¹ hanno identificato mutazioni che causano JLNS in eterozigosi, mettendo in discussione la natura squisitamente recessiva della trasmissione ereditaria della malattia.

Nel 1995, il gruppo di Keating²² scoprì il primo gene malattia per la LQTS, *KCNQ1*, che codifica per la subunità α del canale del potassio a risposta lenta (I_{Ks}). Da allora, sono stati scoperti altri geni codificanti per subunità α o β dei canali ionici, come quelli coinvolti nella generazione della corrente del sodio (I_{Na}), del canale del potassio a risposta rapida (I_{Kr}) e della I_{Ks} ^{1,21} (Tabella 1).

Il gene *KCNQ1* è quello più comunemente mutato in soggetti con LQTS ed è espresso nell'uomo in molti tessuti incluso il cuore, l'orecchio interno, il rene, i polmoni, la mucosa gastrica, la placenta e il pancreas, ma non nel muscolo scheletrico, fegato o cervello^{1,21}. La subunità α ($K_v7.1$) per produrre una normale I_{Ks} richiede l'assemblamento della subunità β (*minK/Isk/KCNE1*)^{1,21}. Questo ruolo funzionale dell'associazione proteica tra le subunità fu all'origine dell'ipotesi che anche mutazioni in *minK* potessero avere un ruolo nella patologia e questo fu dimostrato in entrambe RWS e JLNS^{1,21}.

Finora, $Na_v1.5$ codificato da *SCN5A* è l'unico canale del sodio mutato in LQTS e che causa la forma LQT3^{1,21}. Il gene *SCN5A* è molto espresso nel miocardio ed anche nel cervello, pur se in minor misura, ma non nel muscolo scheletrico, fegato o utero^{1,21}. *SCN5A* consiste di 2016 aminoacidi con una struttura putativa che include 4 domini omologhi (DI-DIV), ognuno dei quali contiene 6 segmenti transmembrana (S1-S6) simili alla struttura delle subunità α dei canali del potassio^{1,21}. Nonostante l'identificazione dei geni sopracitati, molte famiglie con LQTS non sono state associate ad uno di questi *loci*, indicando come questa malattia sia altamente eterogenea^{1,21}.

Il ruolo del citoscheletro nella sindrome del QT lungo

Dalla scoperta di questi geni codificanti le subunità α e β tutto faceva pensare che la LQTS fosse una canalopatia derivante da mutazioni primarie nei geni codificanti i canali ionici. Tuttavia, la scoperta di mutazioni sul gene per la proteina citoscheletrica anchirina-B (LQT4), il cui *locus* mappa sul cromosoma 4q25-27, ha svelato un nuovo meccanismo che alterava il metabolismo di $Na_v1.5$ ²³⁻²⁵. Infatti, il meccanismo d'azione dell'anchirina-B mutata è quello di alterare gli scambi di membrana che coinvolgono il *turn-over* di $Na_v1.5$ sulla superficie del cardiomiocita²³⁻²⁵, mentre gli studi elettrofisiologici hanno dimostrato che i canali mutati del potassio agiscono attraverso un meccanismo di perdita di funzione o *dominant-negative*²¹. Al contrario, le mutazioni di *SCN5A* causano l'acquisizione di funzione, dato che i canali mutati nella LQTS hanno una permeabilità normale con una cinetica alterata che ritarda l'inattivazione del canale²¹.

Negli ultimi anni, lo studio della regolazione dei canali ionici ha portato a scoprire proteine che interagiscono con le varie subunità e meccanismi di regolazione complessa, come la fosforilazione da parte delle proteinchinasi A e C, oltre che dalla calmodulina²⁶. Di interesse crescente è la formazione di macrocomplessi proteici che associano proteine strutturali o adattatori molecolari come la distrofina, sintrofina, α -actinina-2, teletonina e caveolina-3 a canali ionici come $Na_v1.5$ ^{8,10-13,26}, e il canale del calcio di tipo L ($Ca_v1.2$)^{5,6}. Tutte queste proteine rappresentano possibili obiettivi di mutazioni in pazienti con LQTS o altre aritmie primarie²⁷, e questa ipotesi è stata recentemente dimostrata dal nostro laboratorio in collaborazione con il gruppo di Ackerman con cui abbiamo identificato mutazioni in caveolina-3 e α 1-sintrofina associate a sindromi come la LQTS o SIDS e causanti il prolungamento della corrente tardiva del canale del sodio con conseguente prolungamento della fase 0 del potenziale d'azione cardiaco^{11-13,20}.

Implicazioni terapeutiche

Queste recenti scoperte di nuovi determinanti nella modulazione dell'attività dei canali ionici rappresentano certamente un passo avanti nella comprensione dei meccanismi molecolari del funzionamento dell'attività elettrica nel cuore e dei fenomeni aritmici, ma presentano una sfida alle attuali modalità terapeutiche che finora si focalizzavano sull'inibizione del canale ionico, senza tener conto delle strutture sottostanti e dei fenomeni di regolazione come la fosforilazione, la nitrosilazione, ecc.

A tutt'oggi, pazienti con LQTS dovuta a mutazioni dei canali $K_v7.1$ o $K_v11.1$ beneficiano molto della terapia con β -bloccanti e della somministrazione di un supplemento di potassio o di agonisti dei canali del potassio che riduce drasticamente il potenziale sviluppo di "torsade de pointes"¹. Anche la terapia con mexiletina, un bloccante del canale del sodio, può ridurre l'intervallo QTc in pazienti con LQT3, agendo anche sulla dispersione e sopprimendo la "torsade de pointes" spontanea riducendo il periodo di attivazione di quella indotta²⁸. Tuttavia i β -bloccanti o la mexiletina non prevengono completamente l'insorgenza delle sinco-

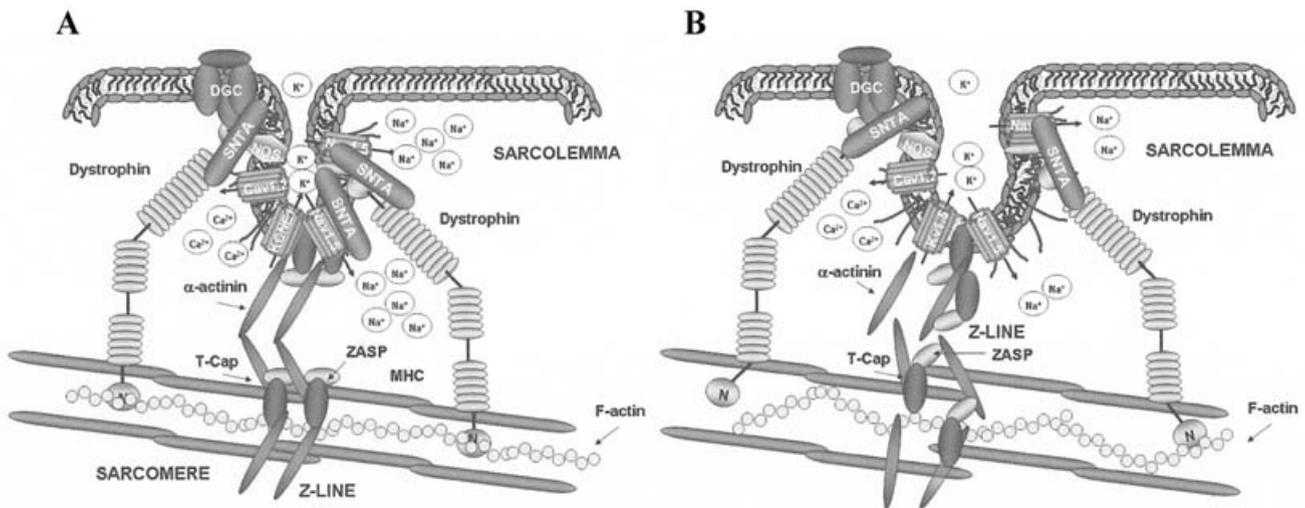


Figura 1. Modello di alterazione secondaria dei canali ionici a seguito del rimodellamento citoscheletrico. Nel miocardio, la funzione dei canali ionici dipende dal mantenimento di una corretta struttura citoscheletrica, oltre che da una corretta omeostasi metabolica. Nel cardiomiocita con citoscheletro intatto, la funzione dei canali ionici appare normale (A). Nel miocardio con rimodellamento citoscheletrico, indipendentemente dalla capacità di compensazione emodinamica della funzione ventricolare, la funzione dei canali ionici viene alterata (B). Nei pazienti con compenso emodinamico, l'alterata funzione dei canali può rimanere asintomatica, anche se il difetto elettrico si può palesare con un'analisi elettrocardiografica, mentre nei pazienti con disfunzione emodinamica la sintomatologia da scompenso spesso comprende aritmie e difetti di conduzione.

pi e della MCI, e le terapie per pazienti con difetti dei canali del potassio hanno effetti collaterali se prolungate nel tempo. Se la terapia farmacologica non porta ad alcun effetto, possono essere utilizzati la simpatectomia o l'impianto di un defibrillatore.

Alla luce dei nuovi geni e meccanismi identificati nella LQTS, le terapie ad oggi in uso appaiono insufficienti a dare risposte risolutive per pazienti che non rientrano negli standard finora delineati. Inoltre, le proteine citoscheletriche e gli adattatori molecolari identificati come causa di alterazioni dei canali ionici nella LQTS, sono fattori che sono stati trovati mutati anche in forme di cardiomiopatia. È quindi possibile che alterazioni di queste proteine non solo possano portare ad un danno strutturale, ma possano anche determinare una modulazione patologica della funzione dei canali ionici, spiegando, almeno in parte, le frequenti anomalie all'ECG di base che si riscontrano in pazienti con scompenso cardiaco (Figura 1).

Sotto questo profilo, in futuro la terapia antiaritmica in pazienti con LQTS come anche nei cardiopatici, non potrà prescindere dal conoscere il difetto genetico specifico che causa la malattia e da varianti genetiche concomitanti che ne modulano l'espressione fenotipica. Ad esempio, in pazienti con mutazioni in caveolina-3 o α 1-sintrofina, dove il difetto risiede nella corrente del sodio tardiva, vi potrà essere spazio per l'utilizzo di farmaci più specifici per contrastare questa alterazione. Recenti studi sono stati condotti utilizzando farmaci antiaritmici come la ranolazina [(±)-1-piperazineacetamide, *N*-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-], che agiscono sulla corrente del sodio tardiva e si sono dimostrati efficaci in modelli animali per la prevenzione della disfunzione cardiaca causata dal metabolita pro-ischemico palmitoil-L-carnitina²⁹. Anche la 4-dihydro-*N*-[(2*S*)-3-[(2-hydroxy-3-methylphenyl)thio]-2-methylpropyl]-2*H*-(3*R*)-1,5-benzoxathiepin-3-amine (2*d*) (F 15741) ha dimostrato avere un effetto cardioprotettore in un modello animale di ischemia³⁰.

Conclusioni

La ricerca dei meccanismi della MCI ha fatto enormi passi avanti negli ultimi decenni. Tuttavia, molto resta da fare per identificare i più influenti determinanti genetici e fenotipici che modulano l'espressione della mutazione causativa nel gene malattia nei pazienti. Le applicazioni delle tecniche di genomica funzionale e proteomica ricopriranno un ruolo fondamentale per la comprensione dei meccanismi di espressione genica e modificazione post-trasduzionale come la fosforilazione e la nitrosilazione, nella modulazione dell'attività dei canali ionici nel miocardio intatto e rimodellato. Il livello di approfondimento che riusciremo a raggiungere nella comprensione del complesso funzionamento del cuore aumenterà la capacità di intervenire sulla sintomatologia, cura e prevenzione di malattie generalmente caratterizzate da prognosi infausta.

Riassunto

Le malattie a carico del miocardio rappresentano un problema clinico e sociale molto rilevante a causa dell'elevata morbilità e mortalità che le caratterizza. Oltre allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca nel malato cardiopatico, un fattore additivo di morbilità e mortalità è rappresentato dalle aritmie cardiache che molto spesso sono associate allo scompenso meccanico, o che possono presentarsi in soggetti asintomatici per la cardiomiopatia e con frazione di eiezione conservata e senza scompenso emodinamico. Finora i fenomeni aritmici sono stati spiegati con le alterazioni valvolari o morfologiche del tessuto miocardico. Tuttavia, vi sono evidenze recenti che suggeriscono un legame strutturale e funzionale, a livello molecolare, tra i canali ionici e le proteine citoscheletriche coinvolte nelle alterazioni strutturali del cuore che sono alla base dei fenomeni di scompenso meccanico. Inoltre, si è visto che le alterazioni delle proteine strutturali possono compromettere direttamente la funzionalità dei canali ionici con conseguente rischio aritmico. Questi nuovi elementi di indagine potrebbero portare ad

una maggior comprensione dei fenomeni di aritmogenesi nei pazienti con scompenso cardiaco ed indirizzare diversamente la ricerca e le sue applicazioni cliniche.

Parole chiave: Canali ionici; Cardiomiopatia dilatativa; Cardiomiopatia ipertrofica; Morte cardiaca improvvisa; $\text{Na}_v1.5$; Sindrome del QT lungo.

Bibliografia

1. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias; impact on clinical management. Study group on molecular basis of arrhythmias of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 174-95.
2. Sinagra G, Di Lenarda A, Moretti M, et al. The challenge of cardiomyopathies in 2007. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 545-54. Questa rassegna molto ben organizzata descrive la complessità della base genetica delle cardiomiopatie.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6. Recente classificazione del gruppo di studio della Società Europea di Cardiologia.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16. Recente classificazione del gruppo di studio dell'American Heart Association.
5. Sadeghi A, Doyle AD, Johnson BD. Regulation of the cardiac L-type Ca^{2+} channel by the actin-binding proteins alpha-actinin and dystrophin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C1502-C1511. Questo lavoro è uno dei primi a coinvolgere la proteina citoscheletrica distrofina nella modulazione dei canali ionici.
6. Lu L, Zhang Q, Timofeyev V, et al. Molecular coupling of a Ca^{2+} -activated K^{+} channel to L-type Ca^{2+} channels via alpha-actinin2. *Circ Res* 2007; 100: 112-20.
7. Barbuti A, Gravante B, Riolfo M, Milanese R, Terragni B, DiFrancesco D. Localization of pacemaker channels in lipid rafts regulates channel kinetics. *Circ Res* 2004; 94: 1325-31.
8. Gavillet B, Rougier JS, Domenighetti AA, et al. Cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$ is regulated by a multiprotein complex composed of syntrophins and dystrophin. *Circ Res* 2006; 99: 407-14. Questo lavoro dimostra che le proteine citoscheletriche distrofina e sintrofina concorrono alla regolazione del canale del sodio $\text{Na}_v1.5$ codificato dal gene *SCN5A* che può essere mutato nelle sindromi del QT lungo e Brugada, oltre che in pazienti con cardiomiopatia dilatativa e difetti di conduzione.
9. Furukawa T, Ono Y, Tsuchiya H, et al. Specific interaction of the potassium channel beta-subunit minK with the sarcomeric protein T-cap suggests a T-tubule-myofibril linking system. *J Mol Biol* 2001; 313: 775-84.
10. Mazzone A, Strega PR, Tester DJ, et al. A mutation in telethonin alters $\text{Na}_v1.5$ function. *J Biol Chem* 2008; 283: 16537-44. Questo lavoro descrive come la proteina muscolare telethonina, che fa parte della linea Z del sarcomero, si associ a $\text{Na}_v1.5$ e se mutata altera la corrente del sodio prodotta da questa subunità α .
11. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 9355-60. Questo lavoro, assieme a quello pubblicato da Wu et al., è uno dei primi a coinvolgere mutazioni nella proteina citoscheletrica sintrofina nell'alterazione del canale del sodio in pazienti con sindrome del QT lungo. Il meccanismo di alterazione della corrente del sodio è dovuto alla nitrosilazione del canale che causa un prolungamento nella corrente di "coda".
12. Wu G, Ai T, Kim JJ, et al. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 193-201. Questo lavoro, assieme a quello pubblicato da Ueda et al., è uno dei primi a coinvolgere mutazioni nella proteina citoscheletrica sintrofina nell'alterazione del canale del sodio in pazienti con sindrome del QT lungo. Il meccanismo di alterazione della corrente del sodio descritto in questo manoscritto è dovuto ad una cinetica di canale alterata che causa un prolungamento nell'attivazione del canale.
13. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long QT syndrome. *Circulation* 2006; 114: 2104-12. Questo lavoro è il primo ad aver descritto mutazioni in pazienti con sindrome del QT lungo a carico di una proteina "adattatrice" che si lega al canale del sodio e ne modifica la cinetica. Precedentemente, alterazioni nell'anchirina-B causavano l'alterazione nello scambio di membrana del canale del sodio che non appariva alla superficie della cellula.
14. Hombach V. Electrocardiogram of the failing heart. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 209-14.
15. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004; 110: 2163-7.
16. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447-54.
17. Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSR3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 21-6.
18. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976; 60: 167-72.
19. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14. Questo lavoro è tra i primi ad associare la morte improvvisa infantile con fenomeni aritmici cardiaci come il prolungamento dell'intervallo QT.
20. Cronk LB, Ye B, Kaku T, et al. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm* 2007; 4: 161-6.
21. Vatta M, Li H, Towbin JA. Molecular biology of arrhythmic syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 12-22.
22. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-11.
23. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1114-22.
24. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
25. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9137-42.

26. Abriel H. Roles and regulation of the cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$: recent insights from experimental studies. *Cardiovasc Res* 2007; 76: 381-9.
27. Vatta M, Faulkner G. Cytoskeletal basis of ion channel function in cardiac muscle. *Future Cardiol* 2006; 2: 467-76.
28. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na^+ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-6.
29. Wu Y, Song Y, Belardinelli L, Shryock JC. The late Na^+ current (I_{Na}) inhibitor ranolazine attenuates effects of palmitoyl-L-carnitine to increase late I_{Na} and cause ventricular diastolic dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 550-7.
30. Le Grand B, Pignier C, Létienné R, et al. Na^+ currents in cardioprotection: better to be late. *J Med Chem* 2009; 52: 4149-60.