

Studio dei dischi intercalari nel cuore Emery-Dreifuss

Progetto finanziato da AIDMED onlus e Associazione Alessandra Proietti onlus.

PI Giovanna Lattanzi

Istituto di Genetica Molecolare CNR, unità di Bologna

Le laminopatie sono malattie ereditarie causate da mutazioni nel gene della lamina A/C (il gene *LMNA*) o nei geni codificanti proteine associate alla lamina nucleare. Le laminopatie presentano una varietà di manifestazioni cliniche, tra cui distrofia muscolare, cardiomiopatia, lipodistrofia, insulino-resistenza, diabete e invecchiamento precoce. Nei pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD) Lasi osserva una cardiomiopatia dilatativa caratterizzata da difetto precoce di conduzione, compromissione della contrattilità miocardica e dilatazione ventricolare che causano infine insufficienza cardiaca (San Romàn et al., 2016, Clin Genetics; Lu et al., 2011 Dis. Model. Mech). Esiste inoltre una forma di cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione associata a mutazioni di lamina A/C (DCM-1A) che si manifesta in assenza di sintomatologia a carico della muscolatura scheletrica. I pazienti DCM-1A hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti affetti da altre cardiomiopatie dilatative ereditarie a causa della elevata incidenza di arresto cardiaco e aritmie ventricolari (Lu et al., 2011 Dis. Model. Mech). Mentre la morte improvvisa da aritmie può essere prevenuta con l'impianto di un defibrillatore impiantabile (ICD), l'insufficienza cardiaca progressiva alla fine diventa resistente al trattamento e il trapianto di cuore rimane spesso l'unica opzione terapeutica (Ben Yaou et al, 2006 Arch. Mal. Coeur Vaiss). Chiarire i meccanismi biologici implicati nella cardiomiopatia associata a difetto di lamina è quindi di primaria importanza al fine di sviluppare trattamenti più efficaci. In questo studio abbiamo focalizzato la nostra attenzione sui dischi intercalari, strutture complesse localizzate a livello della membrana plasmatica di cardiomiociti adiacenti che consentono la propagazione dell'impulso e la contrazione sincronizzata del tessuto cardiaco. Per la prima volta abbiamo identificato la proteina dell'involucro nucleare SUN2 come un nuovo **Lo studio finanziato da AIDMED onlus e dall'Associazione Alessandra Proietti onlus, ci ha consentito di indagare i meccanismi che, a partire dalla mutazione di proteine dell'involucro nucleare, portano all'alterata trasmissione del segnale biomeccanico nel muscolo cardiaco.** costituente strutturale dei dischi intercalari del miocardio umano. Sia SUN2 che il suo analogo SUN1 colocalizzano con la connessina 43 e la γ -catenina, costituenti principali dei dischi intercalari. La localizzazione di SUN1 e SUN2 a livello dei dischi intercalari dipende dalla lamina A/C, con la quale queste proteine interagiscono. Di conseguenza, nel cuore dei pazienti affetti da DCM-1A, in cui la lamina A/C risulta alterata, la localizzazione di SUN2 sui dischi intercalari viene persa. L'intera organizzazione del disco intercalare del cuore laminopatico risulta alterata, come dimostrato dalla riduzione e

dall'alterata localizzazione della connessina 43 e dal dismorfismo delle giunzioni. Questi risultati sono in accordo con i dati precedentemente pubblicati e ulteriormente confermati in questo studio che dimostrano la localizzazione nei dischi intercalari dell'emerina, partner della lamina A/C a livello dell'involucro nucleare e proteina mutata nella Distrofia Muscolare di Emery-Dreifuss di tipo 1 (Cartegni et al., 1997 J. Mol. Biol; Wheeler et al., 2010 Cell. Mol. Life Sci.). I nostri risultati forniscono nuove informazioni sulla patogenesi dei disturbi cardiaci legati a difetto di lamina A/C o di emerina e identificano SUN2 come un biomarcatore della cardiomiopatia associata a queste patologie potenzialmente utilizzabile per il monitoraggio delle terapie.