



Roma, 29 agosto 2019 - Nel numero del 23 agosto della rivista *Journal of Cell Biology*, i ricercatori Chiara Mozzetta, dell'Istituto di biologia e patologia molecolari del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Ibpm, Roma) e Francesco Saverio Tedesco della *University College London* (UK) hanno pubblicato un loro commento su “Nuove possibilità di comprensione e cura della cardiomiopatia dilatativa (DCM) dalla riprogrammazione di cellule staminali”.

La DCM, chiamata anche “laminopatia”, è una patologia genetica delle cellule muscolari cardiache causata da mutazioni nel gene *LMNA* (che codifica per una proteina della lamina nucleare, Lamin A/C). La laminopatia cardiaca è caratterizzata dall'insorgenza precoce (tra i 30 e i 40 anni) di anomalie nella conduzione elettrica tra le cellule cardiache e/o dalla comparsa di aritmie maligne (es. fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare) che possono portare a morte improvvisa. Tuttavia, non si conosce il meccanismo che collega le mutazioni in *LMNA* all'aumento di aritmogenicità.

L'analisi parte da un recente studio del gruppo di Charles Murry dell'Università di Washington (Bertero et al., 2019), che ha utilizzato cardiomiociti, ottenuti da cellule staminali riprogrammate (*induced-pluripotent stem cells*, o iPSCs) da pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. Sebbene sia noto da diversi anni che mutazioni nel gene *LMNA* causino patologie a carico del tessuto muscolare cardiaco e scheletrico, il meccanismo molecolare alla base di questi difetti è rimasto a lungo sconosciuto.

La Lamin A/C fornisce supporto strutturale al nucleo delle cellule, in cui è contenuto il nostro genoma, e partecipa alla regolazione tri-dimensionale del genoma stesso. Quest'ultimo, associandosi a diverse proteine presenti nel nucleo delle cellule, si organizza in particolari strutture, i cosiddetti *Topologically-Associated Domains* (TADs). Da qui la necessità di capire se le mutazioni in *LMNA*, riscontrate nei pazienti, possano influire sulla regolazione dei TADs e sui difetti dell'espressione dei geni.

La pubblicazione mette in evidenza le importanti novità rese possibili grazie all'uso dei cardiomiociti riprogrammati da pazienti affetti da DCM. Oltre a indurre difetti di espressione genica, riconducibili all'incapacità dei TADs di assemblarsi correttamente, l'assenza di una Lamin A/C funzionale potrebbe generare una aberrante espressione di geni, causa dei difetti clinici nelle proprietà elettriche dei cardiomiociti dei pazienti.

La riprogrammazione delle cellule staminali e la progettazione di nuove terapie

Poiché evidentemente non sarebbe possibile prelevare cardiomiociti direttamente dai pazienti, il cardine fondamentale per queste scoperte e per altre rilevanti patologie è proprio nell'uso delle iPSCs, cellule somatiche che possono invece essere facilmente ottenute da pazienti con mutazioni specifiche in un particolare gene (in questo caso LMNA), e che possono essere indotte a differenziare in cellule cardiache *in vitro*.

Questa strategia di “disease modelling” si dimostra particolarmente efficace per identificare un legame specifico tra genotipo (la mutazione) e fenotipo (la manifestazione clinica) e per studiare i difetti ‘epigenetici’, legati all'espressione del genoma, associati alle diverse mutazioni.

Durante il convegno annuale del Cnr-Ibpm (che si è tenuto lo scorso 9 maggio a Roma), Chiara Mozzetta, recentemente premiata da un finanziamento di Telethon France per i suoi studi sulle distrofie, ha discusso proprio dello sviluppo di queste strategie. La sessione sulle distrofie muscolari, è stata aperta da Giulio Cossu, autore del libro “La trama della Vita” e pioniere della riprogrammazione di cellule staminali di bambini affetti dalla distrofia muscolare di Duchenne.

Il congresso ha inoltre presentato un approccio simile, sviluppato da Ferdinando Squitieri (associato CNR-IBPM, fondatore della *Italian Research League for Huntington* e direttore dell'Unità di Ricerca per la malattia di Huntington all'Istituto Mendel di Roma, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza) in collaborazione con Andrea Ilari (direttore della BioCrystal Facility del CNR-IBPM, Roma), per la riprogrammazione di cellule staminali prelevate da pazienti con una rara forma giovanile della corea di Huntington.

Questi nuovi approcci saranno fondamentali sia per capire i difetti molecolari alla base delle patologie, sia per la prospettiva, a lungo termine, di sviluppare nuove terapie cellulari basate sulla correzione genetica dei difetti e il trapianto delle cellule ‘corrette’.