

6. agosto

Cardiomiopatia ipertrofica: inibizione selettiva ma reversibile della miosina sarcomerica nella medicina di precisione

*Tutto è vago al punto che non te ne rendi conto
fino a che non hai tentato di renderlo preciso.*

Bertrand Russel

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è la malattia genetica più comune del muscolo cardiaco

Marian AJ et al Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017 Sep 15;121(7):749-770.

I cuori HCM sono caratterizzati da ipertrofia del ventricolo sinistro (LV), una frazione di eiezione normale o aumentata associata a contrazione iperdinamica

Klein D et al J Effect of left ventricular size and shape upon the hemodynamics of subaortic stenosis. Am J Cardiol. 1965 Jun;15:773-81.

e da una funzione diastolica compromessa

Stewart S et al. Impaired rate of left ventricular filling in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and valvular aortic stenosis. Circulation. 1968 Jan;37(1):8-14.

La valutazione istopatologica descrive cardiomiociti ingranditi e disorganizzati e un considerevole aumento della fibrosi miocardica

Marian AJ et al. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Res. 2021 May 14;128(10):1533-1553.

L'ipertrofia cardiaca è spesso asimmetrica, che è associata all'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

L'HCM è una malattia relativamente benigna ma un'importante causa di morte cardiaca improvvisa nei giovani e insufficienza cardiaca negli anziani.

Le varianti patogene (PV) nei geni che codificano i costituenti proteici dei sarcomeri sono le principali cause di HCM. I PV mostrano un gradiente di dimensioni dell'effetto, come si riflette nella loro penetranza e nell'espressione fenotipica variabile di HCM.

MYH7 e MYBPC3, che codificano rispettivamente la catena pesante della β -miosina e la proteina C legante la miosina, sono i due geni causali più comuni e responsabili di circa il 40% di tutti i casi di HCM, ma una percentuale più elevata di HCM nelle famiglie numerose.

I PV nei geni che codificano per i componenti proteici dei filamenti sottili sono responsabili di circa il 5% dei casi di HCM.

Mentre la patogenicità delle varianti genetiche nelle famiglie numerose è stata saldamente stabilita, l'accertamento della causalità dei PV nelle famiglie piccole e nei casi sporadici è impegnativo. In quest'ultima categoria, i PV sono meglio considerati come determinanti probabilistici di HCM.

La decifrazione delle basi genetiche dell'HCM ha consentito test genetici di routine e ha parzialmente chiarito il meccanismo alla base dell'HCM come aumento del numero di molecole di miosina che sono fortemente legate all'actina.

Questo dato ha portato a sviluppare la ricerca di una o più molecole in grado di legare in maniera reversibile alla miosina: **mavacamten** che mira al legame della molecola di miosina con i filamenti di actina è il primo effetto che conferisce benefici effetti clinici.

Nei prossimi anni, si prevede di migliorare la resa dei test genetici e di identificare il cosiddetto gene causale mancante. Si prevede inoltre che i progressi consentiranno lo sviluppo di ulteriori terapie specifiche e la modifica delle mutazioni nell'HCM.

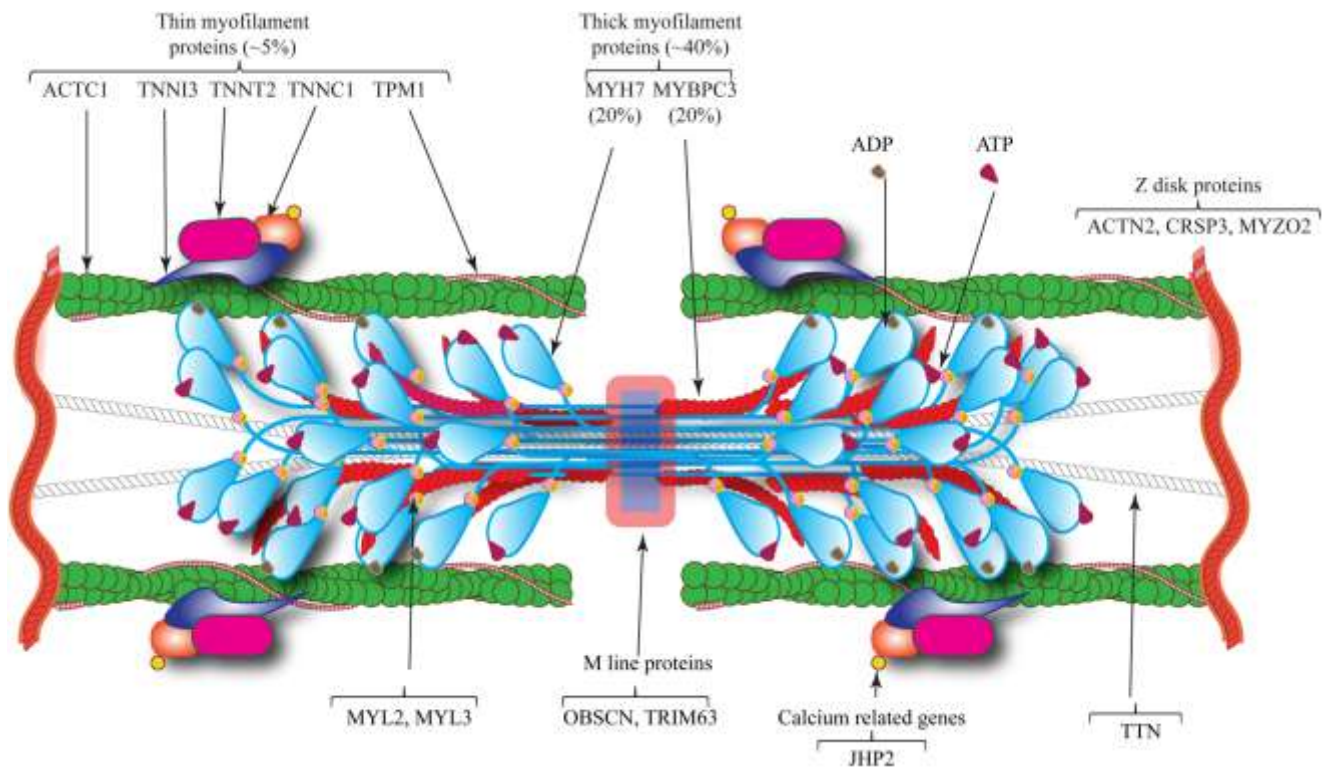


Illustrazione schematica delle proteine del sarcomero coinvolte nell'HCM.

L'HCM è principalmente una malattia delle proteine del sarcomero, che sono costituite da filamenti spessi e sottili.

I filamenti spessi sono composti principalmente dalla catena pesante della miosina 7 (MYH7) e dalla proteina legante la miosina C3 (MYBPC3), che sono le proteine più comunemente colpite dalle mutazioni che causano l'HCM.

I filamenti sottili sono costituiti da α actina 1 cardiaca (ACTC1), complesso di troponina (TNNT2, TNNI3 e TNNC1) e α tropomiosina (TPM1), che sono affetti da mutazioni in circa il 5% dei casi di HCM. Vengono inoltre illustrati esempi delle proteine della linea Z e M implicate nell'HCM, che sono rare cause di HCM.

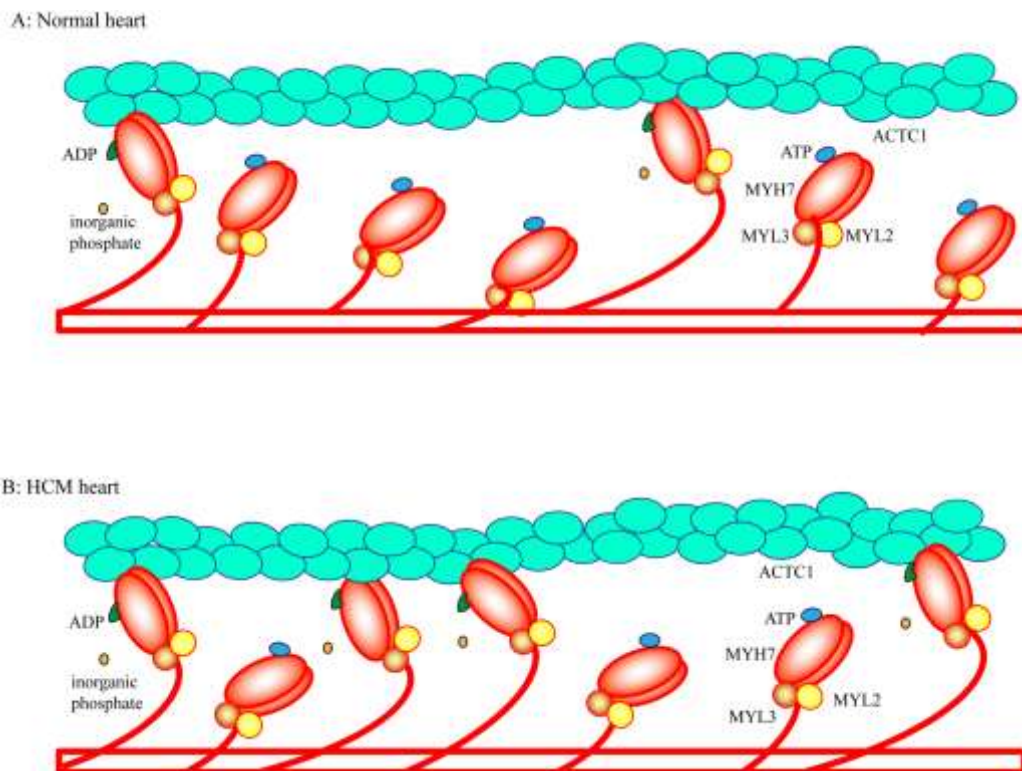
L'HCM è ora comunemente riconosciuta come una malattia del sarcomero cardiaco, che ospita il meccanismo contrattile del cuore, in gran parte a causa dell'elevata incidenza di occorrenza familiare con mutazioni patogene nei geni che codificano per le proteine contrattili che formano il sottile e spesso filamenti

Alterata interazione acto-miosina nella patogenesi dell'HCM

Il legame dell'ATP alla testa globulare della miosina determina la sua dissociazione dal filamento sottile di actina, mentre l'idrolisi dell'ATP ad ADP e fosfato inorganico porta all'associazione delle molecole MYH7 e ACTC1.

Il rilascio del fosfato inorganico induce cambiamenti conformazionali nel MYH7 e la flessione della testa globulare della miosina al braccio di leva su ACTC1 nel filamento sottile.

La flessione sposta il filamento sottile di circa 10 nm.

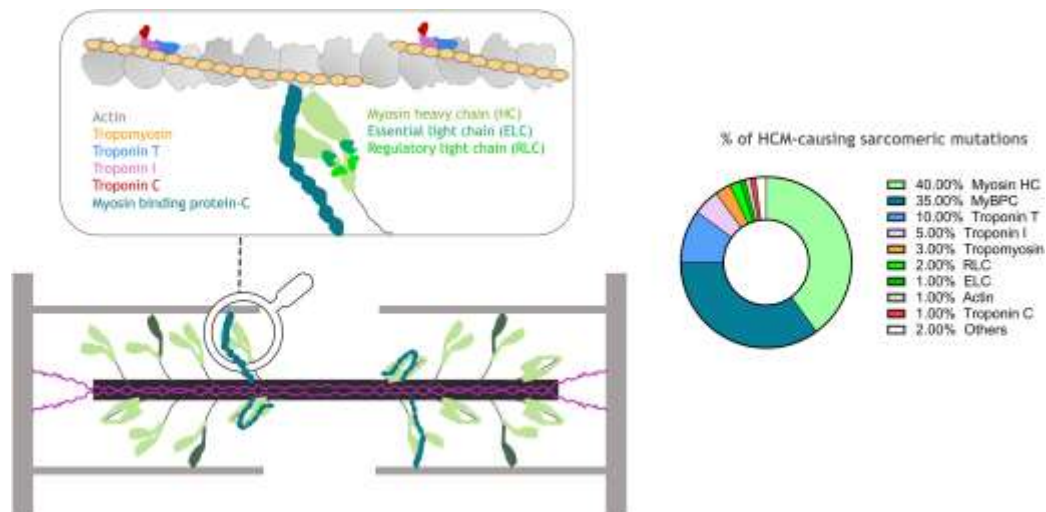


Nel cuore normale, in un dato momento durante la diastole, solo una piccola frazione delle molecole MYH7 (stimata intorno al 10%) è legata alla molecola di actina (ACTC1).

Circa il 50-60% delle molecole di miosina sono totalmente dissociate dalla molecola di actina e si trovano nello stato super-rilassato.

Le restanti molecole di miosina sono debolmente associate ai filamenti di actina (Pannello A). Nell'HCM causata da mutazioni nei geni *MYH7* e *MYBPC3*, c'è uno spostamento dalle molecole di miosina nello stato di super-relax alle molecole di miosina nello stato di forte legame con la molecola di actina (Pannello B). L'aumento del numero di complessi di acto-miosina (stato legato forte) è responsabile dell'aumento della contrattilità e del rilassamento compromesso.

Ad oggi, ci sono più di 700 mutazioni missenso conosciute legate alla catena pesante β -cardiaca della miosina che spesso portano a una funzione motoria esagerata



Tuttavia, sebbene meno prevalenti, mutazioni patogene si trovano anche in altre proteine sarcomeriche, incluse ma non limitate alla catena leggera regolatrice della miosina (RLC), catena leggera essenziale, troponina T (TnT), TnI, TnC, tropomiosina (Tm) e actina

Sherrid MV. Drug Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: Physiology and Practice. Curr Cardiol Rev. 2016;12(1):52-65.

Nonostante questa conoscenza, le opzioni terapeutiche per l'HCM sono state limitate a bersagli sarcolemmali come inibitori dei recettori **β -adrenergici** o **canali del Ca^{2+} di tipo L** non diidropiridina che agiscono interferendo con il processo di eccitazione-contrazione o a terapie chirurgiche in pazienti con ostruzione malattia.

Inoltre, nessuna terapia esistente ad oggi ha dimostrato di migliorare direttamente la disfunzione diastolica, una caratteristica chiave dell'HCM

L'uso di queste terapie è sostanzialmente una sfida in parte a causa della notevole variabilità fenotipica osservata tra i pazienti affetti dalla malattia. In alcuni pazienti, le mutazioni legate all'HCM portano a un impatto da lieve a moderato sulla funzione cardiaca, mentre altri pazienti soffrono di eventi potenzialmente letali come la morte cardiaca improvvisa, specialmente nei giovani e negli atleti competitivi

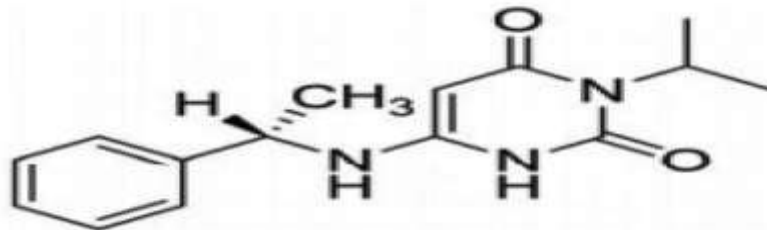
Lander BS et al Hypertrophic Cardiomyopathy: Updates Through the Lens of Sports Cardiology. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2021;23(8):53.

In sintesi

Le attuali opzioni di trattamento non affrontano direttamente questa biologia causale, ma si concentrano sul sollievo sintomatico farmacologico chirurgico ed extra-sarcomerico (sarcolemma).

Mavacamten (precedentemente noto come MYK-461), è una piccola molecola progettata per regolare la funzione cardiaca a livello del sarcomero inibendo in modo selettivo ma reversibile l'attività enzimatica della miosina, il motore fondamentale del sarcomero.

Mavacamten è stato approvato dalla Food and Drug Administration nell'aprile 2022 per il trattamento dell'HCM ostruttivo e ora ha il nome commerciale di **Camzyos**.

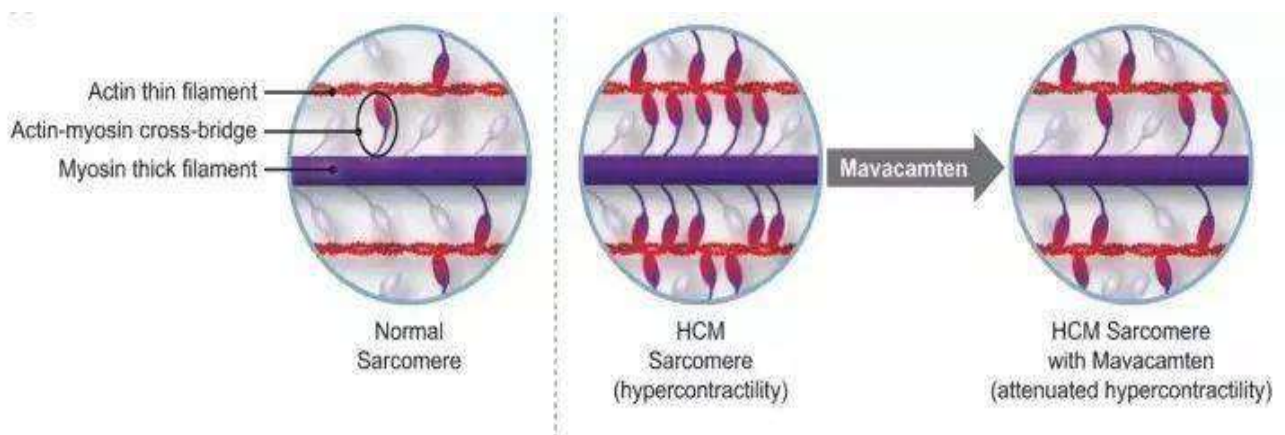


Lo scorso mese (luglio) *Sciences Advances* pubblica una revue del **MyoKardia Inc.**, a wholly owned subsidiary of Bristol Myers Squibb,

Nag S et al

**Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy:
From a motor protein to patients.**

Sci Adv. 2023 Jul 28;9(30):eabo7622.



Che descrive e riassume il meccanismo e il progresso traslazionale di mavacamten dalle proteine ai pazienti, descrivendo come il meccanismo d'azione e le caratteristiche farmacologiche, che coinvolgono sia gli effetti sistolici che diastolici, possono indirizzare direttamente gli squilibri fisiopatologici all'interno del sarcomero cardiaco per migliorare la struttura e la funzione cardiaca nell'HCM.

9 milioni di persone moriranno quest'anno per cause legate al tabacco



Si stima che 8,7 milioni di persone muoiano ancora ogni anno per cause legate al tabacco e un nuovo rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sostiene che le misure antitabacco dovrebbero essere adottate in modo più ampio. Ad esempio, secondo il rapporto pubblicato questa settimana (5 agosto) solo il **25%** della popolazione mondiale vive in paesi **con divieti totali di pubblicità, promozione e sponsorizzazione del tabacco (TAPS)**.

Rileva che complessivamente, il **71%** della popolazione mondiale (5,6 miliardi di persone) è protetto da almeno una delle otto misure antitabacco, che includono avvisi pubblici, aumento delle tasse sul tabacco e richiesta di luoghi pubblici al coperto completamente privi di fumo.

L'OMS stima che, grazie alle misure varate nel 2005, circa **300 milioni di persone che altrimenti sarebbero diventate fumatori non lo hanno fatto**.

Tuttavia, solo circa la metà dei paesi dispone di luoghi di lavoro e ristoranti privati senza fumo, e **53** mancano di divieti completi di fumo nelle strutture sanitarie. I paesi più ricchi sono anche in ritardo rispetto a quelli più poveri nell'adottare i divieti **TAPS**, osserva il rapporto.

Lo strumento TAPS

Tobacco, Alcohol, Prescription drugs, and other Substance use

consiste in una componente di screening combinato (TAPS-1) seguita da una breve valutazione (TAPS-2) per coloro che risultano positivi allo screening.

Combina screening e valutazione breve per le sostanze di uso comune, eliminando la necessità di screening multipli e lunghi strumenti di valutazione. *Fornisce* una valutazione breve in due fasi adattata dalla schermata rapida NIDA e dalla valutazione breve (ASSIST-lite adattato)

Può essere autosomministrato direttamente dal paziente o tramite colloquio con un operatore sanitario
Utilizza un formato elettronico (disponibile i come strumento online)

Utilizza una componente di screening per chiedere informazioni sulla frequenza dell'uso di sostanze negli ultimi 12 mesi

Facilita al paziente una breve valutazione dell'uso problematico degli ultimi 3 mesi

Lo strumento TAPS ha due componenti. Il primo componente (TAPS-1) è uno schermo a 4 voci per tabacco, alcol, droghe illecite e uso non medico di farmaci da prescrizione. Se un individuo risulta positivo al TAPS-1 (ovvero, rapporti diversi da "mai"), lo strumento inizierà automaticamente la seconda componente (TAPS-2), che consiste in brevi domande di valutazione specifiche della sostanza (TAPS-2) per arrivare a un livello di rischio per quella sostanza. I medici sono incoraggiati a fornire un feedback positivo ai pazienti che risultano negativi allo screening e sostengono la loro scelta di astenersi dalle sostanze. Per i pazienti che hanno uno screening positivo sul TAPS-1, una breve valutazione (TAPS-2) identifica l'uso specifico della/e sostanza/e e il livello di rischio, che varia in gravità dal "consumo problematico" al più grave disturbo da uso di sostanze (SUD).

Questi strumenti possono essere utilizzati dal paziente (autosomministrati) online o somministrati come colloquio da un operatore sanitario. Al termine, lo strumento genererà automaticamente un livello di rischio per ciascuna classe di sostanze. Verranno fornite le implicazioni del punteggio, insieme alle azioni cliniche suggerite e alle risorse aggiuntive.

Lo strumento TAPS inizia con domande sulla frequenza dell'uso di tabacco, alcol e altre sostanze negli ultimi 12 mesi. L'approvazione di qualsiasi uso di sostanze durante la fase di screening iniziale (TAPS-1) richiede alcune domande aggiuntive sui comportamenti correlati all'uso attraverso una breve valutazione (TAPS-2). I punteggi su queste domande generano un livello di rischio per sostanza approvata, sulla base di una gamma di possibili punteggi per sostanza.

PUNTEGGIO

- 0 Nessun utilizzo negli ultimi 3 mesi
- 1 Uso problematico
- 2+ Rischio più elevato

Per identificare DSM-5 SUD al cutoff raccomandato di 2+, lo strumento TAPS ha una sensibilità adeguata (>70%) solo per tabacco, alcol e marijuana. Un'ulteriore valutazione dovrebbe essere condotta per i pazienti con un punteggio di 1+ per altre sostanze. Questa valutazione è un'alta priorità per i pazienti con un punteggio TAPS di 2+, dato il suo alto valore predittivo positivo per la maggior parte delle classi di sostanze.

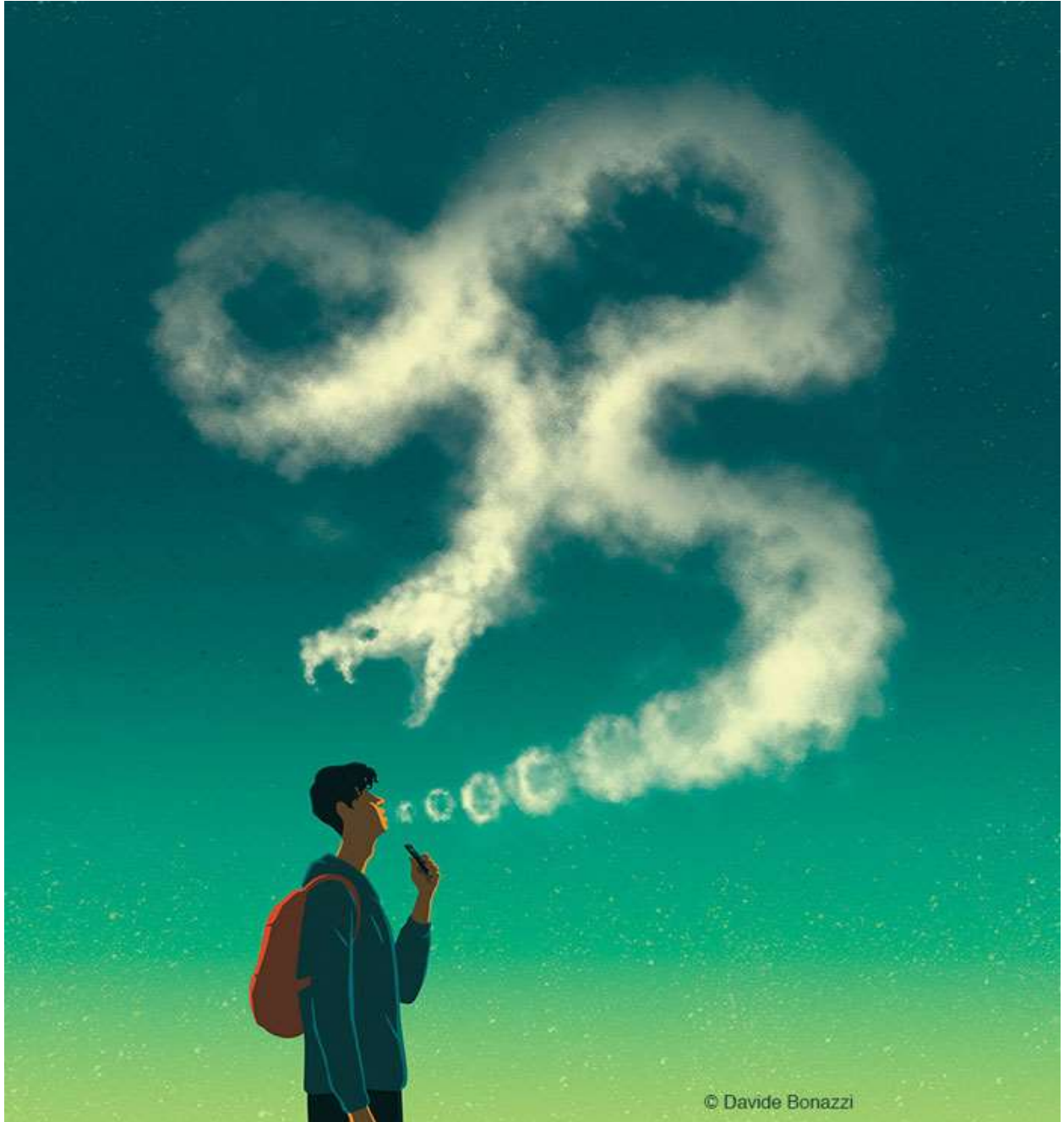
Lo strumento TAPS è stato confrontato con una misura standard di riferimento in pazienti adulti di cure primarie e ha dimostrato adeguate proprietà psicometriche.

McNeely J et al. *Prestazioni dello strumento TAPS (tabacco, alcol, prescrizione di farmaci e uso di altre sostanze) per lo screening dell'uso di sostanze nei pazienti delle cure primarie.*

Ann Intern Med. 2016;165:690-699. doi: 10.7326/M16-0317

[Il test è disponibile on-line \(TAPS\)](#)

BUONE VACANZE



C'è un sacco di gente per la quale una sigaretta è l'unica vacanza che possono permettersi.

Trey Parker

Creatore della sitcom *South Park*

