La sfida della CARDIOLOGIA molecolare

Intervista a **Silvia Giuliana Priori**

Dai farmaci biologici alle terapie a rna e alla terapia genica, le nuove strategie molecolari stanno cambiando il modo in cui la cardiologia pensa alle malattie ereditarie, alle aritmie e alle cardiomiopatie. Non si tratta solo di sostituire i trattamenti tradizionali, ma di intervenire più vicino alle cause molecolari delle malattie, aprendo anche nuovi interrogativi su sicurezza, accesso e sostenibilità. Agli Ics Maugeri Irccs e all'Università di Pavia, **Silvia Giuliana Priori** *guida un programma di ricerca e clinica sulle cardiopatie genetiche. Con lei proviamo a capire cosa ci si aspetta dal "domani" della cardiologia, senza confondere il progresso con una promessa di guarigione garantita.*

Con l'arrivo delle terapie avanzate in ambito cardiologico, è possibile parlare di "cura" senza creare aspettative irrealistiche nei pazienti?

La parola "cura" in cardiologia va usata con grande prudenza. Per molte malattie non siamo in grado di eliminare il difetto genetico alla base ma possiamo modificare in modo favorevole la storia naturale, riducendo il rischio di eventi gravi e migliorando la qualità di vita. Le terapie molecolari ampliano questa possibilità, ma non trasformano automaticamente ogni paziente in un potenziale guarito. È importante spiegare che l'innovazione reale è già in corso, pur chiarendo che non esiste una magia che risolve tutto in un singolo gesto terapeutico.

In che modo le terapie molecolari cambiano il modo di progettare i farmaci per le cardiopatie genetiche rispetto ai farmaci di natura chimica?

Con le terapie molecolari ci spostiamo dalla chimica classica alla modulazione diretta di dna e rna. Nelle cardiopatie genetiche, semplificando, abbiamo due scenari: quando la proteina utile è carente possiamo fornire alla cellula l'informazione per produrne di più; quando invece la proteina è eccessiva o troppo attiva interveniamo sull'rna messaggero per ridurne la quantità. Questo richiede un'elevata precisione nel bersaglio, perché l'obiettivo è correggere il difetto alla fonte, non agire solo "a valle" sui sintomi o sulle conseguenze emodinamiche.

Quali progressi sono stati compiuti nel superare il principale ostacolo iniziale, cioè far giungere questi trattamenti in modo selettivo al cuore senza coinvolgere altri organi?

Per anni il problema non è stato tanto capire quale gene correggere, quanto consegnare il trattamento all'organo giusto. Se iniettiamo nel circolo un vettore che si distribuisce ovunque, rischiamo effetti indesiderati in tessuti non malati. L'uso di virus con marcato tropismo per il cuore ha rappresentato un cambio di passo: rimuoviamo il dna del virus e inseriamo il dna codificante per la proteina mancante. Il capside virale riconosce in modo preferenziale le cellule miocardiche, entra nel citoplasma cellulare ove rilascia il carico nel nucleo e proprio nel nucleo si avvia la produzione della proteina che manca o si limita la produzione della proteina in eccesso. In questo modo possiamo mirare al cuore riducendo l'esposizione sistemica.

Guardando al domani, come immagina l'impiego clinico di queste terapie per le aritmie ereditarie: un intervento "one shot" che affianca o sostituisce le terapie attuali?

L'idea è che si tratti di interventi da eseguire una sola volta, con un effetto duraturo nel tempo. Oggi abbiamo dati incoraggianti in modelli animali che riproducono il difetto genetico e ci permettono di testare efficacia e sicurezza. Il passaggio all'uomo sarà graduale: le prime sperimentazioni riguarderanno pazienti adulti ad alto rischio, già protetti da un defibrillatore impiantabile. Se queste terapie si dimostreranno sicure e capaci di migliorare il controllo del ritmo in aggiunta alla protezione del defibrillatore, potremo pensare a un'estensione progressiva a persone più giovani. Ma parliamo di un orizzonte di un paio d'anni, non di pochi mesi.

Dal punto di vista regolatorio, che tipo di studi e di percorso di valutazione si aspetta per la terapia genica e le altre terapie molecolari in cardiologia?

All'inizio si tratterà di studi su piccoli numeri di pazienti, in centri con grande esperienza, dove chi è a rischio aritmico avrà comunque un defibrillatore già impiantato. Si valuteranno dosi crescenti nel tempo, iniziando con dosi molto basse e facendo poi degli incrementi marginali. L'obiettivo è trovare una dose equilibrata che non causi effetti collaterali e al contempo produca dei miglioramenti dei parametri clinici. Per i pazienti con cardiomiopatie, ad esempio, si misura l'aumento della contrattilità cardiaca, perché questi pazienti vanno incontro a scompenso cardiaco; nel caso dei pazienti con malattie associate ad aritmie, invece, l'obiettivo è un controllo del ritmo.

Come si stabilisce il valore di questo tipo di interventi terapeutici?

Per il paziente il valore, almeno potenziale, è massimo: parliamo spesso di persone giovani, con malattie genetiche gravi, per le quali anche un miglioramento parziale può cambiare la prospettiva di vita. I sistemi sanitari, però, devono confrontarsi con costi molto elevati e con la complessità logistica. Non sono farmaci che si producono in milioni di compresse e si lasciano in farmacia: i virus sono vivi e necessitano di una conservazione in ambienti controllati, in centri guidati da équipe formate, infrastrutture specifiche e un follow up ravvicinato. Questo significa che non potremo trattare tutti nello stesso momento. Sarà necessario definire priorità cliniche e modelli organizzativi che garantiscano equità di accesso, senza perdere di vista la sostenibilità complessiva.

A cura di **Fabio Ambrosino**

Silvia Giuliana Priori, *direttrice del Servizio di cardiologia molecolare, degli Istituti clinici scientifici Maugeri di Pavia e del Programma di ricerca cardiovascolare del Centro national de investigaciones cardiovasculares Carlos III di Madrid. Professoressa di Cardiologia all'Università degli studi di Pavia.*