Linea 1: Innovazione diagnostica e terapeutica nelle cardiomiopatie e nelle canalopatie

Descrizione linea di attività

Questa linea di ricerca ambisce a costruire un percorso di medicina di precisione per le principali forme di cardiomiopatia (cardiomiopatia ipertrofica [HCM], cardiomiopatia dilatativa [DCM], cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro [NDLVC], cardiomiopatia aritmogena [ACM], amiloidosi cardiaca, e canalopatia (sindrome di Brugada e sindrome del QT lungo) integrando imaging multimodale, biologia molecolare, farmacologia e algoritmi di intelligenza artificiale. L'attività si articolerà su quattro pilastri: 1) caratterizzazione genetica e fenotipica, rispettivamente mediante analisi di genetica molecolare (next generation sequencing, NGS) e mediante imaging cardiovascolare avanzato, inclusi ecocardiografia basale e da stress, risonanza magnetica cardiaca (RMC), tomografia computerizzata (TC) e tomografia a emissione di positroni (positron emission tomography, PET); 2) sviluppo e validazione di modelli predittivi per la diagnosi differenziale e la stratificazione del rischio aritmico; 3) sperimentazione clinica su farmaci disease modifying (ad esempio, stabilizzanti della transtiretina e inibitori della miosina) e device (CRT, defibrillatori sottocutanei e transvenosi, sistemi di monitoraggio remoto), 4) conduzione di una campagna di screening di condizioni predisponenti la morte cardiaca improvvisa (MCI) in soggetti adolescenti, legate significativamente alla presenza di cardiomiopatie o canalopatie, valutazione del profilo di costo-efficacia di tale strategia, creazione di un registro regionale dedicato alla MCI e alle condizioni predisponenti.

Premessa/Background

Le cardiomiopatie e le canalopatie rappresentano cause importanti di morbidità e mortalità. Il loro spettro genetico e fenotipico estremamente variegato rende complessa la diagnosi precoce e quindi l'impostazione di una terapia efficace. Le recenti innovazioni nella biologia molecolare e nell'imaging cardiovascolare non invasivo consentono di superare i limiti di ogni singola tecnica, espandendo in maniera integrata il potenziale diagnostico e prognostico dalla valutazione genetica NGS, alla caratterizzazione morfo funzionale e tissutale. In aggiunta, l'intelligenza artificiale promette di potenziare le capacità degli operatori umani nella diagnosi differenziale e nella predizione del rischio.

Parallelamente, la disponibilità di farmaci attivi sui meccanismi di malattia (tafamidis e acoramidis per l'amiloidosi da transtiretina, inibitori della miosina per l'HCM) e la possibilità di utilizzare molecole già impiegate nello scompenso (ad esempio gli SGLT2 inibitori) impongono studi sistematici che ne chiariscano l'efficacia su endpoint clinici oppure surrogati (capacità di esercizio, rimodellamento cardiaco, dati bioumorali).

Razionale

Le attuali strategie di diagnosi e stratificazione del rischio, fondate su un numero limitato di dati clinici ed ecocardiografici, sembrano solo parzialmente adeguate in considerazione della complessità biologica e fenotipica delle cardiomiopatie e delle canalopatie. Proponiamo una combinazione di analisi genetica, imaging multimodale, intelligenza artificiale e sperimentazione terapeutica per colmare tre principali lacune. In primo luogo, la diagnosi differenziale richiede metodiche capaci di riconoscere alterazioni molecolari e tissutali specifiche e di fornire criteri oggettivi che superino l'interpretazione clinica soggettiva, soprattutto nelle patologie più rare. In secondo luogo, la stratificazione prognostica resta imprecisa e può beneficiare del contributo dell'intelligenza artificiale nell'integrare i dati clinici, bioumorali, genetici, elettrocardiografici e di imaging. Sul fronte terapeutico, gli effetti organo-specifici e sistemici di farmaci disease-modifying rimangono ancora incompletamente compresi, mentre terapie per lo scompenso cardiaco non sono mai state valutate in studi prospettici dedicati ai pazienti con cardiomiopatia. Integrare biologia molecolare, imaging avanzato, intelligenza artificiale e sperimentazione clinica significa dunque superare un approccio frammentario, offrendo un percorso di medicina di precisione che parta da una diagnosi più tempestiva e arrivi a trattamenti realmente personalizzati, riducendo morbilità e mortalità.

Obiettivi globali

L'intervento si poggia su quattro pilastri comuni, declinati secondo le esigenze delle singole patologie. Il primo pilastro riguarda la caratterizzazione genetica e fenotipica, rispettivamente con metodiche NGS e con tecniche di imaging avanzato. Da un lato la TC con tecnologia photon counting, di recente installazione presso la Monasterio, verrà valutata come possibile alternativa alla RMC per la caratterizzazione tissutale nei pazienti con controindicazioni all'esecuzione di un esame RM. Dall'altro la RM cardiaca, tramite il continuo aggiornamento

delle sequenze e dei software di post-processing quantitativi, fornirà un sempre maggior numero di parametri oggettivi (strain, forze emodinamiche intracavitarie, mapping T1, T2, T2*, perfusione e volume extracellulare) per la diagnosi differenziale, e il monitoraggio dei pazienti con cardiomiopatia. Nella cardiomiopatia ipertrofica si punterà a definire i valori soglia del T2 mapping in grado di identificare un'infiammazione subclinica e a descrivere le differenze tra i fenotipi apicale puro e distal dominant. Per la NDLVC verrà tracciata l'eterogeneità fenotipica e genetica, chiarendo il grado di sovrapposizione con le forme aritmogeniche della classificazione di Padova. Si analizzerà inoltre la performance diagnostica dell'utilizzo di traccianti PET per l'amiloide e si verificherà se la biopsia muscolare possa sostituire la tradizionale biopsia del grasso periombelicale.

Il secondo pilastro si concentra sulla ricerca di nuovi predittori di prognosi, quali, nella HCM e nella NDLVC, il segnale T2-mapping, i flussi intracavitari, i quadri di alterazione strutturale miocardica (fibrosi, sostituzione fibro-adiposa, disarray dei cardiomiociti) e specifiche varianti geniche. Una strategia multimodale di predizione del rischio aritmico, comprensiva da ECG, imaging avanzato e varianti geniche, sarà perseguita per stratificare il rischio di morte improvvisa nei pazienti con sindrome di Brugada.

Il terzo pilastro è dedicato alla sperimentazione di terapie disease modifying e farmaci o device per lo scompenso. Sarà completato uno studio pilota su un inibitore SGLT2 nell'amiloidosi da transtiretina, si valuteranno gli effetti di tafamidis e acoramidis su biomarcatori e imaging, e si analizzerà il beneficio della resincronizzazione cardiaca in pazienti con amiloidosi cardiaca. Nell'HCM si quantificherà l'impatto degli inibitori della miosina sul rimodellamento ventricolare. Nelle varie forme di cardiomiopatia si testerà l'efficacia dei defibrillatori transvenosi nei pazienti con indicazione a defibrillatore e non candidabili a sistemi sottocutanei. I risultati dello studio JUST, corredati di analisi costo efficacia, guideranno le strategie di prevenzione della morte improvvisa nell'età adolescenziale.

Il quarto pilastro prevede l'istituzione di un registro regionale dedicato alla morte cardiaca improvvisa in collaborazione con il centro di Firenze. Il registro raccoglierà dati clinici, genetici e di follow up di soggetti sotto i cinquant'anni, fungendo da piattaforma per studi prognostici e per la validazione esterna degli algoritmi sviluppati.

Risultati attesi e misurabili nel triennio

Produrre l’analisi di efficacia dello studio pilota con dapagliflozin nell’amiloidosi da transtiretina. Valutare la performance diagnostica della PET con 18F-florbetaben per la diagnosi di amiloidosi cardiaca da catene leggere. Analisi descrittiva sui dati di real world e delle coorti retrospettive riguardanti tafamidis/acoramidis e gli inibitori della miosina. Creazione di un archivio conforme ai criteri FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) contenente almeno mille esami TC e RMC annotati secondo criteri uniformi. Parallelamente, la biobanca digitale dello screening JUST dovrà includere gli ECG di almeno mille adolescenti. Il registro regionale di morte cardiaca improvvisa sarà considerato operativo quando avrà raccolto dati anagrafici, clinici e genetici su almeno mille soggetti (<50 anni) con una copertura stimata attorno al sessanta per cento dei decessi improvvisi in quella fascia d’età. È previsto inoltre lo sviluppo di sistemi per la predizione del rischio aritmico nella HCM e nella sindrome di Brugada con un’area under the curve ≥0,80, riservando la validazione esterna a una fase successiva. Entro la fine del triennio si attendono l’inserimento di almeno un nuovo algoritmo di stratificazione del rischio nelle linee guida operative della rete cardiologica regionale e la proposta di estensione di almeno un nuovo algoritmo di stratificazione del rischio a livello nazionale. Pubblicazione su riviste scientifiche peer-reviewed (numero di pubblicazioni ed impact factor) dei risultati e loro disseminazione in convegni scientifici nazionali e internazionali.