



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

**PUNTO DI ASCOLTO TRA MALATI MIOTONICI,
MEDICI E RICERCATORI**

Aula Magna, IRCCS Policlinico San Donato
Piazza E. Malan, 1 – San Donato Milanese

Sabato 12 Novembre 2016

**Studio della troponina cardiaca T nel muscolo
scheletrico come marcatore di difetti cardiaci
nei pazienti affetti da DM1 e DM2**

Dr.ssa Francesca Bosè



I.R.C.C.S.
**POLICLINICO
SAN DONATO**



Le Distrofie Miotoniche

- Malattia neuromuscolare autosomica dominante, originariamente classificata come malattia muscolare
- Malattia multisistemica: coinvolgimento del sistema nervoso centrale, del sistema endocrino e digerente, degli occhi (cataratta) e del cuore

DM1



Causata dall'espansione della tripletta (CTG) nella regione 3' non tradotta del gene *DMPK* (*Distrofia Miotonica Protein Kinasi*) sul cromosoma 19q 13.3

Range di espansione: 50-4000 CTG

DM2

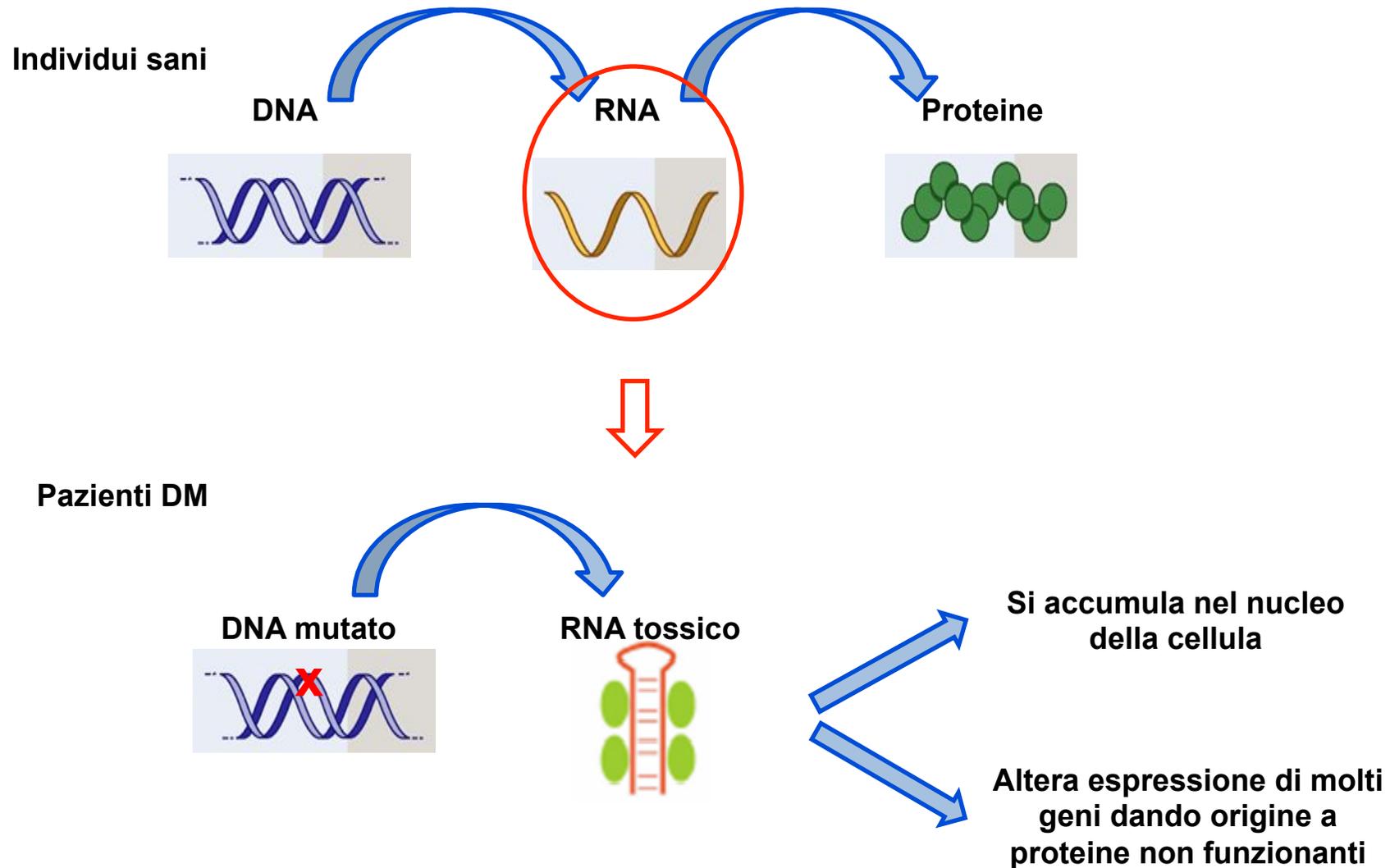


Causata dall'espansione della tetrapletta (CCTG) nell'introne 1 del gene *CNBP* (*Cellular Nucleic-acid Binding Protein*) sul cromosoma 3q21.3

Range di espansione: 55-11000 CCTG



Meccanismo patologico

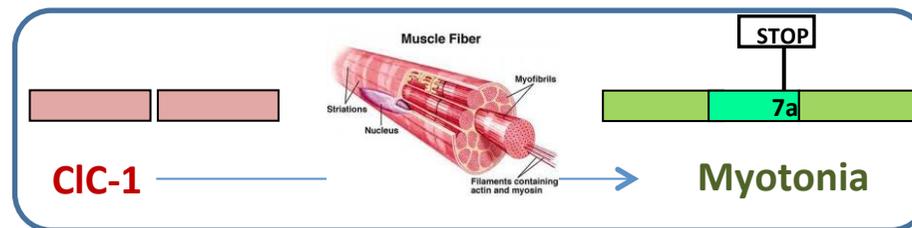




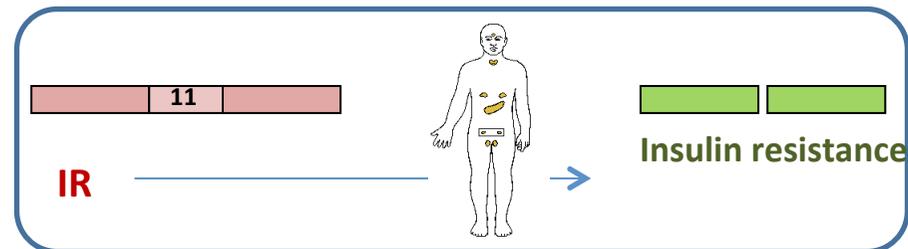
Malattia multisistemica e geni coinvolti

Ad oggi si conoscono più di 100 geni la cui espressione è alterata e che quindi danno origine a proteine non funzionanti e che sono stati associati ad alcuni sintomi della malattia

Canale del cloro



Recettore dell'insulina

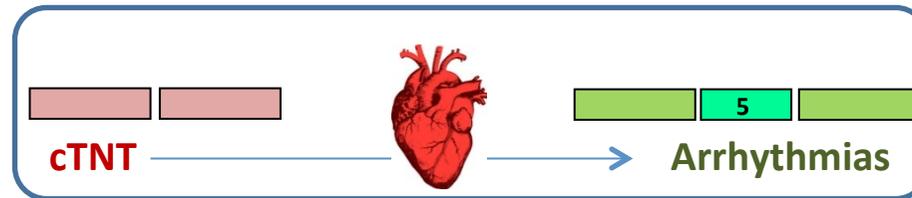




I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

La Troponina T cardiaca

Coinvolgimento cardiaco: una delle caratteristiche più comuni nei pazienti DM e un importante fattore prognostico

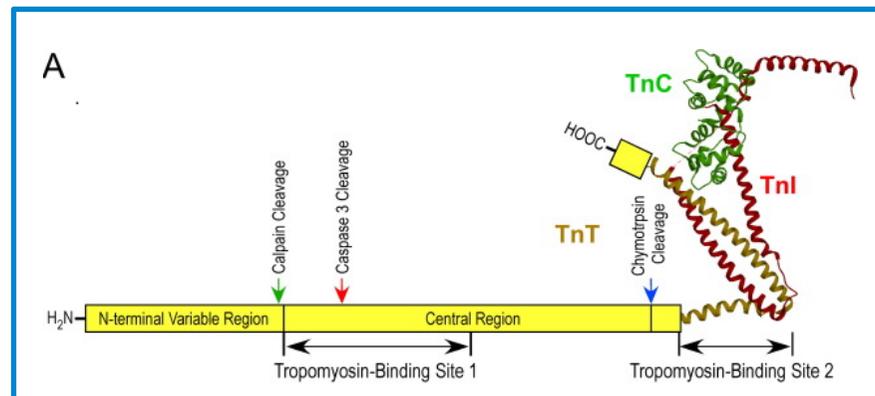


- DM1: aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa (degenerazione del sistema di conduzione)
- DM2: presenza di aritmie e blocchi di conduzione



La Troponina T cardiaca

cTnT fa parte di un complesso di 3 proteine (complesso troponina) che regola la contrazione delle fibre muscolari cardiache



Bin Wei, J-P Jin; Gene, 2016

- Nell' adulto la proteina è espressa nel cuore
- Nel cuore dei pazienti DM è espressa anche una forma immatura e poco funzionante di questa proteina che è causa dei problemi di conduzione riscontrati in questi pazienti



La Troponina T cardiaca

Usata comunemente in PS come biomarcatore di danno cardiaco



Pazienti con infarto in corso hanno alti livelli di questa proteina nel sangue

	DM patients		Healthy Individulas		Patients with cardiac defects	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)
hs-cTnT (pg/mL)	59	28 (18-41)	22	3.5 (1-6)	62	14 (7-32)

p = 0.0003 (comparing DM patients and Patients with cardiac defects)

p ≤ 0.0001 (comparing DM patients and Healthy Individulas)

p = 0.0001 (comparing Healthy Individulas and Patients with cardiac defects)

45 DM1
14 DM2

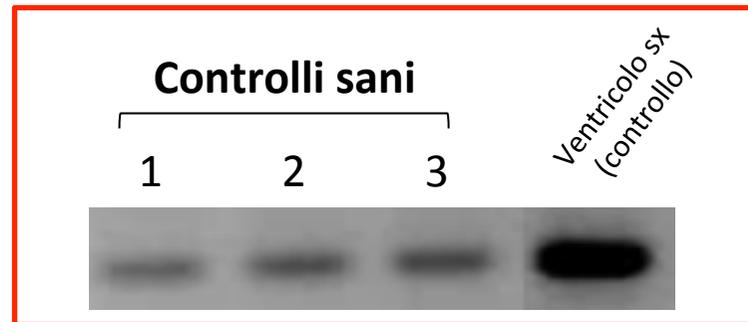
I pazienti DM hanno elevati livelli di troponina T cardiaca nel sangue in assenza di danno cardiaco



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

La Troponina T cardiaca

Analisi dell'espressione della Troponina T cardiaca nel muscolo scheletrico mediante RT-PCR



Abbiamo riscontrato la presenza di Troponina T cardiaca anche nel muscolo scheletrico di soggetti sani



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Scopo del progetto

Qual è l'origine della troponina T cardiaca nel sangue dei pazienti DM?
Arriva dal cuore?

I pazienti DM hanno Troponina T cardiaca nel muscolo scheletrico?

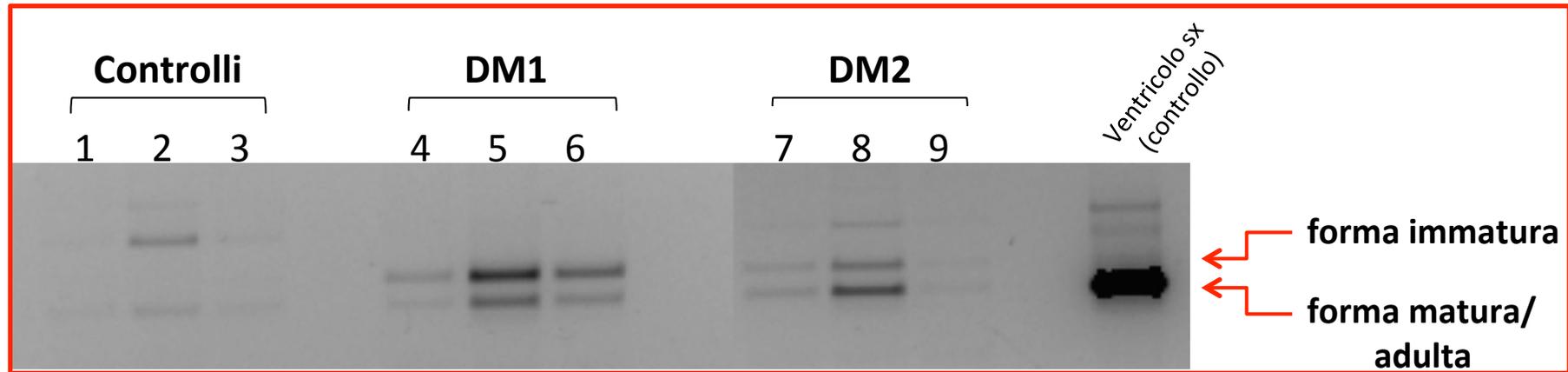
- Valutare se la cTnT è espressa a livello del muscolo scheletrico oltre che nel cuore dei pazienti DM





I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

La Troponina T cardiaca è espressa nel muscolo scheletrico di pazienti DM



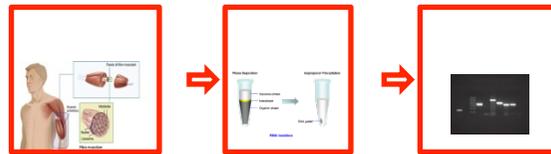
- Sia i pazienti DM1 che i pazienti DM2 esprimono la troponina T cardiaca a livello del muscolo scheletrico
- Nel muscolo scheletrico dei pazienti DM è espressa anche la forma immatura della proteina, come si verifica a livello cardiaco



1

La Troponina T cardiaca nel muscolo scheletrico come biomarcatore cardiaco in DM

La presenza della forma immatura di troponina T cardiaca osservata nel muscolo scheletrico dei pazienti DM correla con una maggiore tendenza a sviluppare difetti cardiovascolari?



1

Controlli sani

2

Pazienti DM1 **no** complicanze cardiache

3

Pazienti DM1 **con** complicanze cardiache

4

Pazienti DM2 **no** complicanze cardiache

5

Pazienti DM2 **con** complicanze cardiache

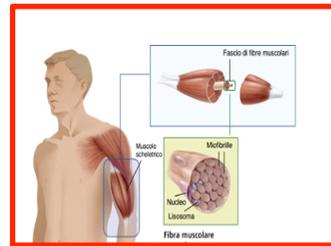
➤ Possibile biomarcatore per monitorare l'andamento della patologia



2

La Troponina T cardiaca nel muscolo scheletrico e danno muscolare

La presenza della forma immatura di troponina T cardiaca osservata nel muscolo scheletrico dei pazienti DM correla con una maggiore compromissione del muscolo?



1

Controlli sani

2

Pazienti DM1 **no** complicanze cardiache

3

Pazienti DM1 **con** complicanze cardiache

4

Pazienti DM2 **no** complicanze cardiache

5

Pazienti DM2 **con** complicanze cardiache



Valutazione dello stato di compromissione muscolare e presenza di eventuale rigenerazione



La Troponina T cardiaca nel muscolo scheletrico e la terapia per la DM1

Trial clinico di fase 1/2 in USA per la cura della DM1 (oligonucleotidi antisenso)



Valutare l'efficacia del farmaco in termini di correzione dell'espressione di Troponina T cardiaca, direttamente su biopsia muscolare di muscolo scheletrico del paziente



Risoluzione della problematica dell'invasività del monitoraggio dei marcatori cardiaci direttamente nel muscolo cardiaco



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Ringraziamenti

medici



biologi

Dott.ssa Barbara Fossati

Dott. ssa Elisa Brigonzi

Dott. Michele Cavalli

Dott. Giovanni Arpa

Dott. Andrea Marchesi

Dott.ssa Rosanna Cardani

Dott.ssa Laura V Renna

Dott.ssa Francesca Bosè

Dott.ssa Elena Canali

Dott. Nicola Ferrari

Dott.ssa Rea Valaperta

.....e tutti i componenti
del gruppo del Prof. Meola

