

La Talassemia **del Prof. Aurelio Maggio**



Prof. Aurelio Maggio
Direttore Ematologia II
Ospedale V. Cervello di Palermo

Cosa è la talassemia ?

La talassemia è una malattia ereditaria che provoca una riduzione o una mancata sintesi dell'emoglobina, una proteina contenuta all'interno dei globuli rossi. Tale difetto provoca l'anemia, cioè la riduzione del livello di emoglobina a valori anche molto bassi < 7 gr/dl (Valori normali >12 gr/dl nella donna e > 13 gr/dl nell'uomo).

Come si contrae tale malattia ?

La malattia è ereditaria cioè viene trasmessa dai genitori ai figli. Non si può, quindi, contrarre la talassemia con un'infezione, né si può acquisirla in tarda età se non la si aveva sin dalla nascita.

Se ambedue i genitori sono portatori sani, cioè con delle caratteristiche ematologiche particolari consistenti in un elevato numero di globuli rossi ed una concentrazione elevata di HbA2 >3.2 %, possono nascere nel 25% dei casi bambini affetti da talassemia, 50% di soggetti portatori sani, 25% di soggetti sani.

Si scopre di essere portatori sani di talassemia facendo un esame di sangue presso uno dei tanti centri specializzati che si ritrovano nella nostra regione. In Sicilia una coppia ogni 270 è a rischio per talassemia e senza prevenzione nascerebbero più di 60 casi all'anno con questa malattia.

Come si cura la talassemia ?

I cardini del trattamento sono due : 1) le trasfusioni di sangue ; 2) la terapia chelante. Le trasfusioni di sangue devono essere effettuate non appena l'emoglobina scende al di sotto di 7-8 gr/dl. Essa prevede che il bambino debba mantenere livelli di Hb intorno a 9.5gr/dl per assicurare un buon accrescimento ed impedire un possibile danno d'organo da anemia. Il secondo trattamento assicura l'eliminazione dei depositi di ferro che in eccesso causerebbero la morte prevalentemente per danno cardiaco . Oggi tale trattamento si avvale di due farmaci , uno che si usa per via sottocutanea , la Desferrioxamina e l'altro per via orale il Deferiprone. Questa terapia , chiamata convenzionale, ha portato ad un notevole prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con talassemia che oggi possono anche raggiungere età superiori ai 40-45 anni ma non ha abolito il rischio di morte e , quindi, non ha raggiunto l'obiettivo guarigione.

Esistono delle possibili terapie non convenzionali della talassemia?

Oggi si stanno studiando diverse possibili alternative al fine di arrivare all'obiettivo guarigione. Questo avviene grazie al supporto di Associazioni non-profit come la "Piera Cutino" o la Fondazione "Leonardo Giambrone" mentre pochissimo interesse è posto a questa problematica da parte delle grosse compagnie di biotecnologia o farmaceutiche dato il numero ristretto dei pazienti nel mondo rispetto ai pazienti con altre patologie come quelle cardiovascolari o i tumori. Possiamo distinguere le possibili terapie non convenzionali in :

Terapia non convenzionale attuale :

1) il trapianto di midollo osseo ;

Con tale terapia si riesce a raggiungere anche l'80-90% di guarigione con un rischio ,tuttavia, di mortalità o di ritorno della malattia ancora notevolmente elevato (10-20%) rispetto alla terapia convenzionale (rischio di mortalità 1% anno).

Un miglioramento si è avuto con il trapianto da cordone ombelicale con cui si è avuto una riduzione notevole della mortalità ma un incremento delle possibilità di mancato attecchimento e di ritorno della malattia.

Terapie non convenzionali attuali e future

1) terapie farmacologiche;

Tali terapie consistono nell'attivazione della sintesi di emoglobina fetale attraverso l'uso di farmaci che sono dei blandi chemioterapici, cioè delle sostanze che agiscono sul ciclo cellulare determinandone un rallentamento o addirittura un'interruzione. Uno dei farmaci più utilizzati è l'idrossiurea, farmaco sperimentato ormai da anni nella policitemia vera e nella leucemia mieloide cronica senza grossi effetti collaterali. L'idrossiurea si è ormai affermato come farmaco di scelta nella anemia falciforme e nella talassodrepanocitosi determinando, in queste patologie, una riduzione notevole nel numero delle crisi di vaso-occlusione (tali crisi determinano dolori ossei severissimi con necessità di uso di morfina). Risultati ,invece, non sempre ottimali si sono raggiunti con l'uso dello stesso farmaco nella talassemia intermedia e nella talassemia major.

In questi casi , in specie nella talassemia intermedia, si sono ottenute risposte , valutate come incremento dell'emoglobina di almeno 1 gr/dl nel 10-20 % dei casi. L'unico farmaco che ha determinato un notevole incremento dell'emoglobina è la deossi-aza-citidina ma questa se somministrata per molto tempo è cancerogena cioè puo' provocare tumori. Farmaci come i buttirati che sembravano molto promettenti sono alla fine risultati poco validi.

2) terapia genica;

Consiste nella possibilità di inserire il messaggio corretto nelle cellule eritroidi facendo ,quindi, in modo che la cellula ricominci a sintetizzare un adeguato quantitativo di emoglobina. I problemi fino ad oggi avuti con questo filone di ricerca sono stati determinati dalla scarsa espressione ottenuta del gene globinico all'interno delle costruzioni virali utilizzate, dalla variabilità di espressione e dal silenziamento del gene inserito. Un notevole passo avanti si è ottenuto con l'utilizzazione di nuovi vettori virali come i lentivirus che permettono di poter inserire un grosso quantitativo di DNA del gene globinico (contenente anche regioni regolatrici molto importanti) e nello stesso tempo di poter infettare cellule non in divisione con incrementata efficienza , quindi, di Trasporto del gene globinico. Con queste costruzioni, il ricercatore americano Michael Sandelain, ha ottenuto la guarigione di topi talassemici che hanno mantenuto livelli di Hb buoni per più di due anni. Si aspettano ora i risultati sui primati , cioè le scimmie, prima di poter dire se è possibile sperare in qualcosa di definitivo per i pazienti talassemici.

3) trapianto "in utero";

Consiste nella correzione in utero della talassemia. Attualmente vengono utilizzati diversi protocolli di infusione di cellule staminali nel cordone ombelicale. Di recente il nostro gruppo ha ottenuto l'evidenza di attecchimento di cellule staminali paterne in feti affetti da talassemia trapiantati durante il secondo trimestre di gravidanza. Questa linea di ricerca è molto promettente e potrebbe dare una svolta alla diagnosi prenatale di talassemia modificandone l'uso a fini esclusivamente terapeutici.

Quale futuro si prospetta per il bambino talassemico ?

Il futuro del bambino talassemico non puo' che considerarsi positivamente. E' , inoltre, importante che ognuno di noi faccia la sua parte riflettendo che la ricerca va potenziata proprio laddove non rappresenta un "bussiness" per le aziende farmaceutiche. Non possiamo e non dobbiamo pensare ad un futuro dove le sole guarigioni possibili siano quelle economicamente più remunerative per le aziende produttrici di farmaci. Inoltre, occorre considerare che : a) l'età media dei pazienti è incrementata ; b) le cure sono notevolmente migliorate trasformando la patologia in una patologia a prognosi aperta; c) le aspettative di possibili risultati futuri sono molto alte . Un bambino talassemico che nasce oggi ha una possibilità non del tutto trascurabile di poter ricevere una cura definitiva entro l' arco della sua vita.