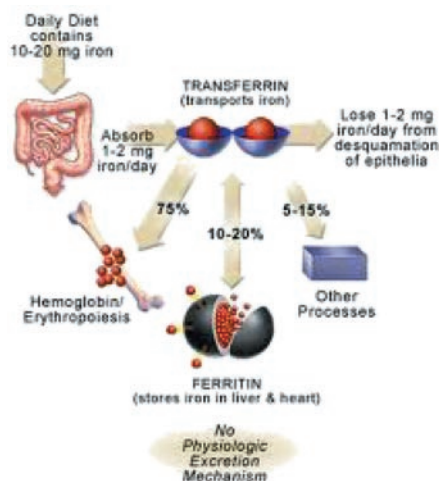


Progetto Iperferritinemie “Senza Ferro”

La **ferritina** è una proteina presente ubiquitariamente in tutte le cellule e in tutti i sistemi viventi, la cui funzione principale è quella di fungere da deposito del ferro all'interno del suo “guscio”, proteggendo così le cellule e i tessuti dal potenziale effetto tossico del ferro (Figura 1).



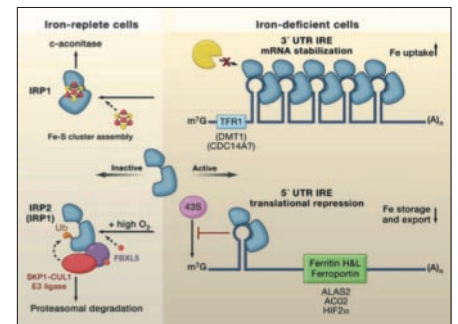
La sintesi di ferritina è soggetta ad un controllo molteplice: ferro-dipendente e ferro-indipendente. Il primo sistema di regolazione avviene a livello post-trascrizionale e permette alla cellula di regolare la produzione di ferritina in funzione del contenuto cellulare di ferro. Il secondo è prevalentemente trascrizionale ed è regolato da diversi fattori tra cui i più importanti sono gli stati infiammatori, alcool e alcuni ormoni. Una piccola quota di ferritina viene attivamente secreta nel sangue in quantità proporzionale alla ferritina (Figura 2).



L'epatocita e soprattutto i macrofagi (sedi principali di deposito del ferro) sono le cellule che più contribuiscono alla secrezione di ferritina. Elevati livelli di ferritina sierica sono frequenti in diverse situazioni cliniche caratterizzate da sovraccarico di ferro e molte situazioni in cui l'incremento è indipendente dallo stato del ferro. Tra le cause genetiche della iperferritinemia ci sono quelle associate a cataratta precoce che includono mutazioni private nella regione IRE nell'5'UTR del gene della L-ferritina, responsabile per la sindrome ereditaria di cataratta iperferritinemia (HHCS) (Figura 3).

Esistono però anche pazienti in cui non compare la cataratta nonostante gli alti livelli di ferritina sierica (>1000 ng/L) a cui non corrispondono né alta saturazione di transferrina né un sovraccarico epatico. Dopo la pubblicazione di un articolo di un gruppo di ricercatori francesi, l'attenzione si è spostata sull'ipotesi che alcune di queste forme di iperferritinemie possano dipendere da un difetto nella secrezione della ferritina da parte dei macrofagi e/o epatociti.

Sempre più spesso, anche se non in un numero consistente, giungono all'attenzione dell'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro questi soggetti che dopo accurata valutazione risultano presentare un'iperferritinemia non spiegata. Alcuni di questi sottoposti altrove a salassoterapia hanno messo in evidenza come i valori di ferritina si riducessero rapidamente dopo la rimozione di una modesta (normale) quantità di ferro, a dimostrazione del fatto che non presentavano un reale sovraccarico di ferro e che la ferritina era comunque sotto il controllo (seppur sproporzionato) del ferro cellulare. Alcuni di questi casi presentano una familiarità tra fratelli (ma non con i genitori), dato che supporta l'ipotesi che l'iperferritinemia, in questi casi, sia legata ad un difetto genetico di tipo recessivo al momento ignoto. Queste condizioni di iperferritinemia rimangono così oggi indefinite.



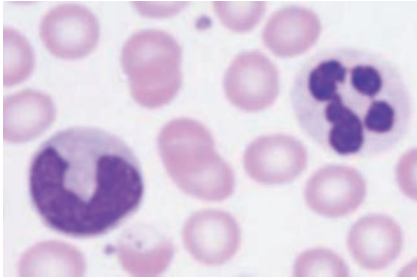
Gli obiettivi del Progetto

sono quelli di definire i meccanismi di incremento della ferritina in questi casi ed arrivare a definirne le cause molecolari. La comprensione di questi casi estremi oltre alla possibilità di chiarire i meccanismi oggi non noti attraverso cui la ferritina viene secreta dalle cellule macrofagiche ed epatocitarie, potrebbe condurre a comprendere anche condizioni assai più frequenti caratterizzate da iperferritinemia non definita, quali per esempio quelle associate agli stati dismetabolici. E' infatti possibile che condizioni acquisite possano andare ad interferire sul meccanismo molecolare di secrezione della ferritina così come è possibile che difetti genetici in forma eterozigote possano favorire l'iperferritinemia in tali condizioni. E' noto infatti che solo una parte dei soggetti con dismetabolismo sviluppano un'iperferritinemia e le ragioni di ciò non sono ad oggi chiarite. La possibilità di identificare un difetto molecolare potrebbe permettere di verificare questa ipotesi e condurre allo sviluppo di un test in grado di identificare tali condizioni riducendo la necessità di indagini più complesse e dispendiose.

L'ipotesi è che se queste forme di iperferritinemia sono dovute ad un difetto della secrezione cellulare di ferritina (secrezione aumentata) dovrebbero presentare una discrepanza tra contenuto cellulare di ferritina e ferritina sierica. Poiché non è possibile accedere alle cellule epatiche o ai macrofagi, abbiamo pensato di utilizzare come rappresentan-

(segue...)

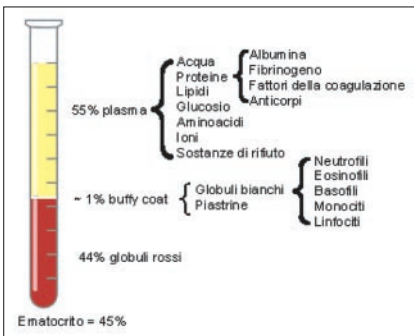
ti significativi le cellule del sangue: eritrociti e linfo-monociti (*Nella figura 4 si vede un ingrandimento al microscopio di uno striscio di sangue.*



Studi precedenti hanno evidenziato l'esistenza di una relazione tra ferritina contenuta nelle cellule del sangue e la ferritina a livello epatocellulare in pazienti con diverse condizioni patologiche e diverso stato del ferro.

Il progetto coinvolgerà circa 10 pazienti con iperferritinemia non specificata con particolare riguardo ai casi familiari. I risultati ottenuti verranno comparati con 10-15 soggetti sani comparabili per sesso ed età.

In particolare, in laboratorio, si effettuerà la separazione con Ficoll in modo da poter separare il plasma (che corrisponde alla parte liquida del sangue intero e ne rappresenta il 55%) dalle cellule candidate, i globuli rossi (che costituiscono circa il 44%) ed i linfomonociti (*solo l'1%, vedi Figura 5*).



Questi campioni saranno poi analizzati dal gruppo del San Raffaele con cui collaboriamo per misurare la ferritina L ed H in rapporto al contenuto proteico.

Per quello che riguarda invece la parte fenotipica, verranno analizzati gli indici dello stato del ferro sia nei pazienti (dato già disponibile) e nei soggetti di controllo selezionati in modo di aver la conferma della loro normalità rispetto agli indici del ferro. Nei pazienti verrà inoltre eseguito il sequenziamento delle regioni regolatrici della ferritina e dell'intero gene della ferritina L ed H per escludere l'esistenza di mutazioni di tali gene come osservato nello studio originale francese.

Nel caso si dovesse identificare una chiara discrepanza tra il contenuto di ferritina nelle cellule e nel siero nei pazienti rispetto ai controlli si valuterà se procedere ad ulteriori indagini volte ad identificare il possibile difetto molecolare sottostante. A tale proposito si potrà valutare la possibilità di analizzare le coppie di fratelli affetti per uno studio che potrebbe richiedere indagini molecolari avanzate quali analisi di varianti genetiche estese a tutto il genoma o alle regioni contenenti il gene della ferritina oppure eseguire una analisi di sequenziamento genomico. Questa parte del progetto potrebbe costituire una fase successiva della ricerca che si valuterà in un tempo successivo.

Tutti questi esperimenti saranno finanziati dall'Associazione che ha approvato il Progetto; questo sarà eseguito presso il Laboratorio (*Foto*) sito in Università nel corso del dottorato di ricerca in Ematologia Sperimentale.

Dr.ssa Giulia Ravasi



**IL TUO AIUTO
DI OGGI
PER IL NOSTRO
FUTURO
DI DOMANI.**

**ASSOCIAZIONE PER LO STUDIO
DELL'EMOCROMATOSI
E DELLE MALATTIE
DA SOVRACCARICO
DI FERRO ONLUS**

**SOSTIENI L'ASSOCIAZIONE
CON IL TUO 5x1000**

Codice fiscale:

9 4 5 6 2 5 4 0 1 5 6

Donazione con il CUD, il 730 e il Modello Unico Persone Fisiche
oppure tramite conto corrente postale n. 37937208 o bonifico bancario:
Intesa San Paolo, IBAN IT44J0306920407000031380136.

Comunicato

Desideriamo rendere noto a tutti i pazienti dell'ambulatorio che, a seguito delle dimissioni della Dottoressa Trombini (dal 1 aprile è stata assunta e presta la sua opera all'Ospedale di Sesto San Giovanni), **l'organizzazione delle visite subirà inesorabilmente delle variazioni e si verificheranno inevitabilmente attese maggiori.**

Le nostre battaglie di questi ultimi anni, la pazienza-tenacia-passione dei medici non è bastata a sconfiggere la burocrazia e la crisi, quindi a trasformare contratti precari in rapporti di lavoro sicuri nonostante le professionalità e le necessità.

Incassiamo comunque un "grande" successo con l'assunzione della Dottoressa Mariani, a far data dal 1 maggio, anche se le sue prestazioni non potranno, almeno momentaneamente, essere dedicate solo all'ambulatorio.

Con l'uscita della Dottoressa Trombini e il non completo utilizzo della Dottoressa Mariani il centro subirà sicuramente dei cambiamenti nella sua organizzazione (sia "in tempo"

che i medici preposti potranno dedicargli sia "nelle operatività" con conseguenti variazioni di giorni e orari di apertura) che saranno comunicati quanto prima.

Desideriamo complimentarci con la Dottoressa Mariani per il meritato e agognato traguardo, ringraziare la Dottoressa Trombini per il suo lavoro e la sua dedizione augurandole grandi soddisfazioni personali e professionali per il suo futuro, dire grazie in particolare al Prof. Piperno per la passione, il tempo e la professionalità di tutti questi anni.

Con l'obiettivo di mantenere una **continuità di assistenza** e grazie all'apertura di un ambulatorio della Dottoressa Trombini a Sesto, alcuni pazienti potranno trasferirsi in questa sede (se lo desiderano). Il centro sta inoltrando le modalità da seguire, in questa eventualità, contattando i pazienti interessati.

Riportiamo le procedure da seguire.

*Il Consiglio
Direttivo*

Gentilissimo,

se vorrà continuare il percorso di cura già intrapreso la informiamo che **la dott.ssa Paola Trombini dal 1/4/2012 si sposterà all'Ospedale Città di Sesto** che fa parte degli ICP (Istituti Clinici di Perfezionamento). E' una struttura del Servizio Sanitario Nazionale, dove sarà possibile eseguire **visite ambulatoriali di controllo a partire dal 1/5/2012.**

Per **prenotare un appuntamento di visita di controllo con il servizio sanitario nazionale a Sesto S. Giovanni** dovrà:

1) procurarsi un'impegnativa con la dicitura VISITA DI CONTROLLO EPATOLOGICA C/O AMB. EPATO-METABOLICO (DOTT.SSA TROMBINI)

2) recarsi a prendere l'appuntamento al CUP (Centro Unico Prenotazioni) dell'Ospedale di Sesto a partire dalla seconda metà di aprile, quando verranno attivate le agende. La cassa ticket/prenotazioni CUP è aperta dalle ore 8.00 alle 17.00. Dire che vuole un appuntamento di visita di controllo con la dottoressa TROMBINI PAOLA e il mese preferito.

Solo se abita molto lontano, può telefonare in Ambulatorio e parlare con le infermiere degli ambulatori: telefono 02 57999637 dal lunedì al venerdì dalle 14.00 alle 15.30 specificando che è un mio paziente con l'impegnativa in mano e leggere loro tutta l'impegnativa.

3) il giorno della visita porti una fotocopia degli esami nuovi del sangue e strumentali da lasciare.

E' possibile che le visite non vengano eseguite nel mese di luglio-agosto 2012, salvo casi particolari, pertanto il consiglio è di prenotare al più presto.

L'ospedale di Sesto S Giovanni è situato in Via Matteotti 83, dove si può arrivare facilmente:

1) con i mezzi privati dalla Milano-Lecco (statale 36 o Viale Fulvio Testi in prossimità del Parco Nord: se viene da nord il consiglio è girare a sx all'incrocio con via Carducci dove c'è il cartello che indica Sesto centro, poi svoltare la prima a sx in Via Milanese, poi la prima a dx in Via F.lli Bandiera e poi la terza a sx in Via Matteotti).

2) con i mezzi pubblici può usare la Metropolitana Linea Rossa (1) scendendo a Sesto Rondò e facendo 5 minuti a piedi.

In caso abbia bisogno di contattare la dottoressa per problemi di salute può utilizzare la email: paola.trombini@libero.it. Solo nel caso non avesse la email può telefonare in Ambulatorio: telefono 02 57999637 e lasciare un appunto alle infermiere meglio il lunedì quando sono in ambulatorio anche io dalle 9 alle 17.

COMUNICAZIONE *Nelle giornate del 7 e 10 Giugno 2012 l'Associazione sarà presente a Monza (zona Rinascente e Via Piermarini) con un gazebo per la divulgazione di materiale informativo relativo alla malattia, all'attività dell'Associazione e del Centro Ambulatoriale.*

*Preghiamo i Soci a darci in tempi utili la loro disponibilità onde organizzare i turni.
Telefoni 039.303106 (orari ufficio) - 039.2005874.*

www.emocromatosi.it : Domande e Risposte

Da diversi anni trovate, in questa pagina del notiziario, alcune domande pervenute tramite il sito www.emocromatosi.it, e le relative risposte fornite dal Centro Emocromatosi di Monza.

Questo servizio è attivo dall'anno 2000. Dopo tutti questi anni, e circa 2300 risposte date, possiamo permetterci di fare un piccolo bilancio.

L'età media dei richiedenti è di 42 anni, e il 68% sono maschi. Questo a conferma del fatto che l'emocromatosi si manifesta solitamente in età adulta, e che le donne ne sono meno colpite per via delle perdite mestruali. A volte sono i medici a scrivere, richiedendo informazioni per i propri pazienti.

Le domande spaziano su diversi argomenti, ma solitamente riguardano chiarimenti sugli indici del ferro (sideremia, transferrina, ferritina) con qualche valore fuori dal normale.

Molti si sottopongono all'esame genetico ma poi non hanno sufficienti informazioni da chi quell'esame gliel'ha prescritto. A volte l'essere risultati eterozigoti per una mutazione del gene HFE (C282Y, H63D) viene erroneamente identificato con la malattia, mentre in realtà contraddistingue solo uno stato di portatore, situazione peraltro molto diffusa in Italia.

Ogni tanto capita che qualcuno scriva per il problema opposto, cioè la carenza di ferro. Beato lui, verrebbe da pensare a noi che siamo sovraccarichi di ferro... ma in realtà anche quello può essere un serio problema.

Un discorso a parte meritano gli esami prenatali effettuati sul feto tramite l'amniocentesi, in cui capita che a volte

(e non se ne capisce il motivo) venga richiesta l'analisi delle mutazioni del gene HFE. Un risultato anche solo di eterozigosi manda nel panico i futuri genitori, mentre in realtà non c'è motivo di allarmarsi perché, anche in caso di omozigosi, la malattia si svilupperebbe solo in età adulta, quindi ci sarebbe tutto il tempo per diagnosticarla e curarla.

Un argomento molto sentito è quello che riguarda l'uso del sangue dei salassi. A tutti dispiace molto vedere il proprio sangue buttato via, pur sapendo che è sano e che potrebbe essere utilizzato senza problemi. Qualcosa si sta muovendo (come dimostra ad esempio la collaborazione tra il Centro Emocromatosi e il Centro Trasfusionale di Monza), ma ci vorrà ancora molto tempo prima che questa pratica si diffonda.

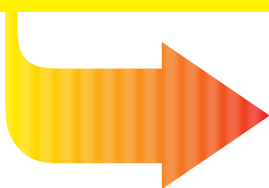
Altre domande riguardano la possibilità di attuare una dieta povera di ferro, per rallentarne l'accumulo. Abbiamo ormai imparato, leggendo le risposte, che questo non è sostanzialmente possibile, mentre è consigliata una dieta equilibrata, sia come quantità che come qualità, e un uso saltuario e contenuto del vino (e degli alcolici in generale).

Non mancano anche le domande un po' bizzarre, ma quella che a noi è piaciuta di più è di un signore che, inconsapevolmente, ha iniziato così: *"Ho sempre avuto una salute di ferro"*.

A nome di tutti i pazienti, ringraziamo il prof. Piperno e i suoi collaboratori, che offrono questo servizio in modo del tutto volontario, utilizzando il loro tempo libero.

Giuliano Braghetto

**Un appuntamento importante
...non dimenticarlo!**



Associazione per lo studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro

Registrazione	Tribunale di Monza N. 1245 del 19 marzo 1997
Edito da	Associazione per lo studio dell'emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS
Direzione e Redazione	Ospedale Nuovo S. Gerardo Via Pergolesi, 33 Tel. 039 2333220
Direttore Responsabile	Franco Rizzi
Coordinatore di Redazione	Romano Vasi
Segreteria	Pier Carlo Donghi
Grafica	Aldo Parma
Stampa	Verga Arti Grafiche srl Via Don Venanzio Corti, 7 Macherio



**ASSOCIAZIONE VOLONTARIA
PER LO STUDIO
DELL'EMOCROMATOSI
E DELLE MALATTIE
DA SOVRACCARICO DI FERRO**

La S.V. è invitata a partecipare alla

ASSEMBLEA GENERALE

che si terrà presso

*Sala Conferenze - 2° piano - Villa Serena
Ospedale Nuovo "S. Gerardo" di Monza*

il 16 GIUGNO 2012 alle ore 16,30