

Curiosità... scientifiche

“Altezza: mezza bellezza o malattia intera”?

I due lati della medaglia

Recentemente è stato pubblicato su una famosa e prestigiosa rivista scientifica (New England Journal of Medicine, 2013;369(8):785-69) un articolo dal titolo “Altezza maggiore nell’Emocromatosi-HFE”.

L’articolo inizia ricordando che, secondo gli scrittori classici dell’Antica Roma, i Celti erano delle persone alte. Infatti, nel capitolo 30 del II libro del “de Bello Gallico”, Cesare scrisse che i Celti guardavano con disprezzo i “piccoli” Romani.



Figura 1. Cartina che riproduce la geopolitica del periodo di Cesare.

Nel 2013, Cippà PE e Krayenbuehl PA, i due medici svizzeri che hanno scritto l’articolo, riprendono l’argomento. Iniziano ricordando che la mutazione genetica, determinante il sovraccarico di ferro nell’Emocromatosi Ereditaria HFE-associata, è sorta nelle popolazioni celtiche nel 4000 a.C. circa (vedi Notiziario N.33, Marzo 2005).

Il ferro è importante per lo sviluppo e la sua carenza ha gravi conseguenze sulla capacità di apprendimento e sulla crescita. A sua volta, il tasso di

crescita influisce sullo stato del ferro, e la domanda di ferro tende a superare la disponibilità nei periodi di rapida crescita. Gli autori hanno pertanto ipotizzato che il sostenuto, e maggiore, assorbimento di ferro nei pazienti con Emocromatosi-HFE potrebbe avere un effetto benefico sulla crescita. Essi hanno valutato l’altezza in una coorte di 176 pazienti con Emocromatosi-HFE afferenti all’Ospedale Universitario di Zurigo.

Lo stato di omozigosi per la mutazione p.C282Y è stato trovato nel 93% dei pazienti, mentre la mutazione composta p.H63D-C282Y è stata trovata nel 7%. In tutti i pazienti è stato confermato un sovraccarico di ferro definito come un livello di ferritina sierica superiore a 300 µg/l o una saturazione della transferrina maggiore del 45%. L’altezza nei pazienti con Emocromatosi è stata confrontata con quella della popolazione di riferimento svizzera abbinati per sesso ed età, dati confrontati utilizzando quelli riportati nel Registro dei Militari e dall’Ufficio Federale di Statistica (Figura 2).

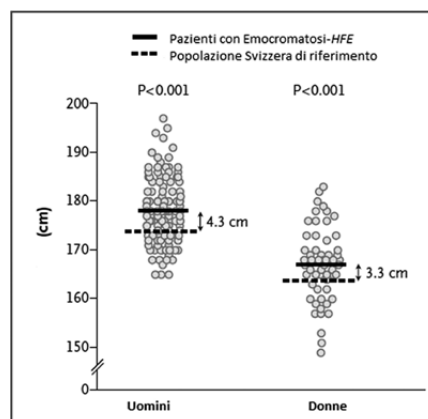


Figura 2. Altezza aumentata nei pazienti con Emocromatosi-HFE. I punti grigi mostrano l’altezza di ogni paziente

nella coorte studiata. Le linee continue indicano l’altezza media dei pazienti con Emocromatosi-HFE, e le linee tratteggiate indicano l’altezza media nella popolazione svizzera di riferimento, appaiata per età e sesso.

Gli uomini con Emocromatosi (120 pazienti) sono risultati essere 4,3 cm più alti in media di quelli della popolazione di riferimento (458.322 persone). L’altezza era di 178,2 cm negli uomini con Emocromatosi contro i 173,9 cm nei controlli. La differenza di altezza tra le donne con Emocromatosi (56 pazienti) e quella nella popolazione di riferimento (10.260 persone) invece era 3,3 cm. L’altezza era 167,1 cm nelle donne con Emocromatosi contro i 163,8 cm dei controlli.

Per evitare errori relativi ad una maggiore numero di pazienti di origine Nord-europeo nella coorte di emocromatosici, i dati sono stati validati con una popolazione di riferimento dell’Irlanda, il paese europeo con la più alta prevalenza di mutazione p.C282Y. La deviazione in altezza della popolazione di riferimento è rimasta stabile nel tempo e non correlava né con il tipo di mutazione HFE, né con l’indice di massa corporea (BMI), o i livelli di ferritina sierica, gli enzimi epatici, la fibrosi epatica o altre manifestazioni cliniche quali artropatie o ipogonadismo.

Il fondamentale ruolo non-ematologico del ferro nel metabolismo è stato dimostrato in modelli sperimentali e in studi clinici. Sulla base delle loro osservazioni cliniche, gli Autori hanno così ipotizzato che i pazienti con Emocromatosi-HFE possono beneficiare, nei primi due decenni di vita, di un costante e maggiore assorbimento di ferro, fornendo un apporto costan-

temente sufficiente di ferro durante lo sviluppo fisico.

MUTAZIONE *HFE* e DETERMINANTI GENETICI DELL'ALTEZZA

L'altezza umana è un tratto poligenico complesso, influenzato sia da fattori genetici che da quelli ambientali. Dal momento che circa l'80% della variazione di altezza è determinata da elementi genetici, gli Autori hanno rivisto sistematicamente la letteratura medica per trovare se esistono delle associazioni genetiche tra la mutazione p.C282Y in *HFE* e gli SNPs correlati alla statura adulta. Non è stato osservato inoltre alcun linkage disequilibrium ($r^2 > 0.1$) tra la mutazione p.C282Y ed i geni associati all'altezza in tutti i dati disponibili della popolazione Internazionale del Progetto HapMap e i 1000 set del Progetto Genoma. Quindi, non si è evidenziata nessun tipo di associazione tra la mutazione p.C282Y di *HFE* e determinanti genetici di altezza finora identificati.

CRESCITA e METABOLISMO DEL FERRO

La carenza di ferro è dannosa per lo sviluppo fisico e mentale, ma l'esatto ruolo del ferro durante la crescita non è ancora completamente compreso. È importante sottolineare che i risultati degli studi di somministrazione di fer-

ro sono controversi e, ad oggi, non è stato possibile fornire una valida indicazione basata sulle prove di concentrazione di ferro ottimale nei bambini. L'Emocromatosi-*HFE* conduce ad un aumento minimo ma costante dell'assorbimento intestinale di ferro dal cibo (circa due volte superiore a quello degli individui sani).

Come risultato, i pazienti con Emocromatosi possono avere depositi di ferro sufficienti anche in periodi di aumentato fabbisogno di ferro come ad esempio durante la rapida crescita. Pertanto, ulteriori indagini sui meccanismi determinare una maggiore altezza in pazienti con Emocromatosi-*HFE* potrebbe dare nuova luce sul ruolo fisiologico del ferro per lo sviluppo fisico e mentale.

E DA NOI IN ITALIA?

I valori antropometrici medi della popolazione italiana adulta sono stati descritti da una recente indagine nazionale (dati Istat 2009, Figura 3). I soggetti tra i 35 e 65 anni non si discostano significativamente dalla media europea. La statura media è di circa 175 cm negli uomini tra 35 e 44 anni, 172 cm tra 45 e 54 anni e 170 cm tra 55 e 64 anni con un valore medio generale di 174 cm. Nelle donne la statura media risulta essere circa 160 cm tra 35 e 44 anni, 159 cm tra 45 e 54 anni e 158,6 cm tra 55 e 64 anni con una

media generale di 162 cm. La statura media può comunque variare a seconda del territorio come mostra la figura in cui si vede la diversità di altezza nelle regioni italiane.

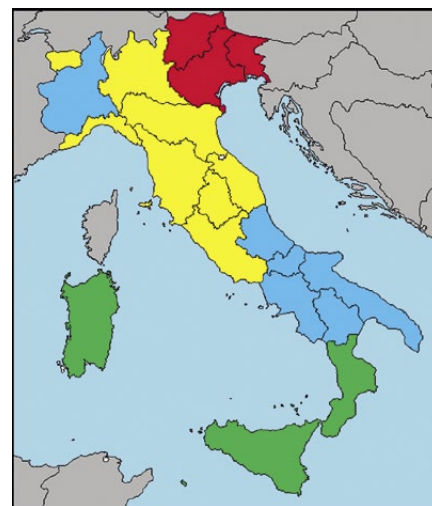


Figura 3. Distribuzione dell'altezza in Italia.

- Media uguale o superiore a 177 cm
- Media tra 175 cm e 177 cm
- Media tra 173 cm e 175 cm
- Media uguale o inferiore a 173.

Chissà se i pazienti afferenti all'Ambulatorio del Metabolismo del Ferro sono più alti rispetto alla media degli Italiani? E chissà se i malati Italiani sono più alti di quelli Svizzeri.

Dr.ssa Sara PELUCCHI

COMUNICATO

IL GRUPPO INTESA SAN PAOLO ha costituito: BANCA PROSSIMA. I rapporti di chi, come la nostra Associazione, opera nel Terzo Settore, sono stati trasferiti a BANCA PROSSIMA. Per effetto riportiamo qui di seguito le variazioni e precisamente:

NUMERO RAPPORTO NUOVO:
05000100000121168

COORDINATE IBAN NUOVE:
IT83 U033 5901 6001 0000 0121 168

CONTO CORRENTE POSTALE:
NESSUNA VARIAZIONE

Telefono Associazione: 039.2339555



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

Registrazione Tribunale di Monza n. 1245 del 19.03.1997

Edito da Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle malattie da sovraccarico di ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale Nuovo S. Gerardo Monza - via Piranesi, 33

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

Interessante proposta della Dott. Sara Pelucchi discussa e approvata dal Consiglio Direttivo

Progetto:

“Sviluppo di una piattaforma di ultima generazione NGS per l’identificazione di varianti genetiche: applicazione alla diagnosi di pazienti con Emocromatosi Ereditaria di tipo 1”.

Premesse:

L’Emocromatosi Ereditaria (HH) è una malattia che comprende diverse forme geneticamente definite, caratterizzate da un progressivo accumulo di ferro in organi e tessuti. La forma più comune di HH è dovuta a mutazioni del gene *HFE* ed è caratterizzata da penetranza incompleta ed espressione variabile: solo circa il 30% dei soggetti affetti sviluppa dei danni d’organo ferro-dipendenti. È evidente quindi che l’omozigosi p.Cys282Tyr sia una condizione necessaria ma non sufficiente e che debbano esistere fattori, sia acquisiti che genetici, in grado di modulare la penetranza e l’espressione della malattia. In un recente studio, condotto nel nostro laboratorio, è stata evidenziata un’associazione tra 17 SNPs di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo del ferro e dei marcatori fenotipici di sovraccarico. Al momento è in corso un ulteriore studio di associazione tra un nuovo polimorfismo e il grado di fibrosi/cirrosi epatica in pazienti omozigoti per la mutazione di *HFE* ma che sfrutta tecniche base di biologia molecolare, ormai superate. Allo stato attuale le tecnologie di analisi del DNA tendono ad evolversi ad una velocità impressionante; si stanno infatti ampiamente utilizzando tecnologie di seconda generazione, chiamate anche sequenziamento di nuova generazione (NGS). Ciò ha portato ad un’ aumentata analisi di tutto il genoma o del sequenziamento dell’esoma, aumentando la scoperta di varianti associate alla malattia che potrebbero essere tradotte in nuovi target diagnostici, prognostici e terapeutici per i singoli pazienti. Infatti questa metodica consente di analizzare contemporaneamente tanti geni nello stesso individuo abbattendo tempi e costi della diagnosi genetica; può addirittura permettere di analizzare l’intera porzione codificante del nostro genoma (praticamente

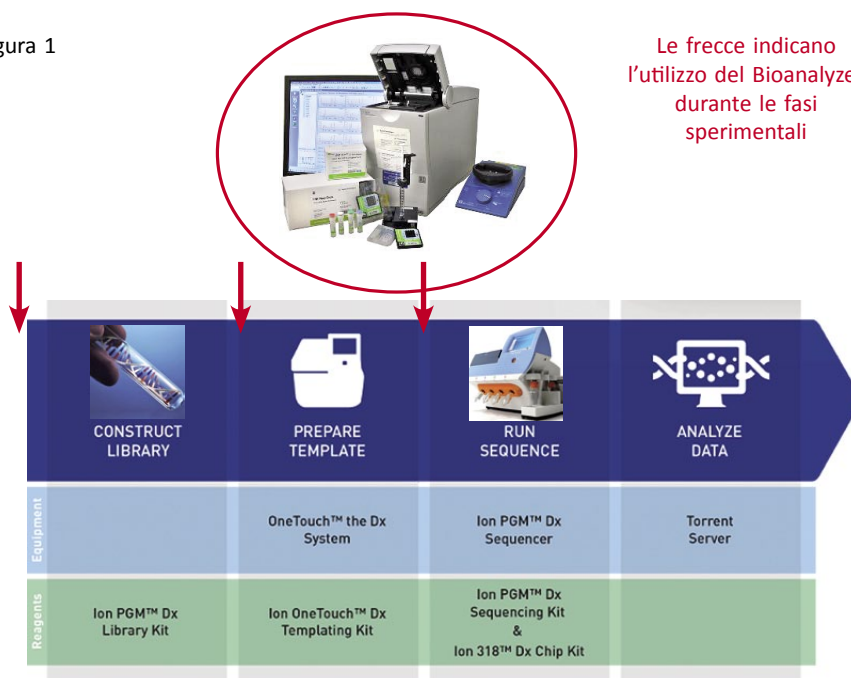
tutti i nostri geni, cioè l’“esoma”) nei pazienti con malattia genetica che rimangono senza una diagnosi, così da arrivare ad identificare il difetto molecolare alla base della loro patologia. Uno degli obiettivi principali diventa quindi quello di identificare i fattori genetici così da individuare varianti polimorfiche e non che siano significativamente associati a differenti gradi di sovraccarico di ferro sfruttando le nuove frontiere che la tecnologia ci mette a disposizione.

Obiettivi:

Il nostro studio prevede la realizzazione di un “iron panel” di geni da analizzare su uno strumento NGS di Next Generation Sequencing quale l’Ion Torrent, strumento presente nei Laboratori del Consorzio per la Genetica Molecolare Umana (strumento che siamo in grado di utilizzare grazie ai corsi di formazione finanziati dall’Associazione). Circa sessanta geni, per lo più associati a disordini del metabolismo e per i quali è stata dimostrata una funzione biologica nel contribuire all’omeostasi del ferro, sono stati utilizzati per generare un pannello personalizzato che comprende regioni codificanti, sequenza UTR e promotori dei geni stessi. I risultati ottenuti dall’analisi di tali geni in soggetti con fenotipo estremo permetterebbe così di formulare un potenziale approccio diagnostico tale da evitare possibili complicanze od inutili interventi terapeutici per soggetti affetti da patologie ferro-correlate.

Lo strumento Bioanalyzer si inserirebbe in questo contesto nelle fasi cruciali delle analisi (Figura 1). Esso servirebbe a monte di tutto il processo in quanto la sua funzione principale è di qualificare e quantificare il DNA di partenza che verrà poi analizzato. Gli altri passaggi in cui esso è coinvolto sono all’interno del protocollo di preparazione della libreria da caricare sullo strumento finale in quanto tutti le fasi devono essere controllate prima di poter passare a quelle successive così da ottimizzare i risultati. Pertanto l’ambizione di ottenere risultati soddisfacenti sarebbe vanificata senza l’utilizzo di tale strumento.

Figura 1



Eccoci nel nuovo anno... L'anno dell'Expo!

Per non essere banali e scontati gli auguri per questo nuovo anno e per il prossimo futuro che ci aspetta (a noi singoli individui e al nostro Paese) li affidiamo alle parole dei saggi...

Madre Teresa di Calcutta

La vita è un'opportunità, coglila.
La vita è bellezza, ammirala.
La vita è beatitudine, assaporala.
La vita è un sogno, fanne una realtà.
La vita è una sfida, affrontala.
La vita è un dovere, compilo.
La vita è un gioco, giocalo.
La vita è preziosa, abbine cura.
La vita è una ricchezza, conservala.
La vita è amore, godine.
La vita è un mistero, scopilo.
La vita è promessa, adempila.
La vita è tristezza, superala.
La vita è un inno, cantalo.
La vita è una lotta, vivila.
La vita è una gioia, gustala.
La vita è una croce, abbracciala.
La vita è un'avventura, rischiala.
La vita è pace, costruiscila.
La vita è felicità, meritatala.
La vita è vita, difendila.

Martin Luter King

Abbiamo imparato a volare come gli uccelli, a nuotare come i pesci, ma non abbiamo ancora imparato la semplice arte di vivere insieme come fratelli.

John Fitzgerald Kennedy

Gli uomini vincenti trovano sempre una strada... i perdenti una scusa.

Ernesto Che Guevara

Chi lotta può perdere, chi non lotta ha già perso.

Sandro Pertini

Mamma! Nella vita a volte è necessario saper lottare, non solo senza paura, ma anche senza speranza.

Giovanni Falcone

Chi tace e chi piega la testa muore ogni volta che lo fa, chi parla o chi cammina a testa alta muore una volta sola.

Mahatma Gandhi

Sii il cambiamento che vorresti vedere avvenire nel mondo.

SERENO 2015 A TUTTI.

Il Consiglio Direttivo

