

BENEFICI FISIOPATOLOGICI DELLE MUTAZIONI IN HFE



Dopo 20 Anni di Ricerche...

Il Bicchiere è Mezzo Pieno



Ho voluto condividere con Voi questo articolo recentemente pubblicato su una prestigiosa rivista di ematologia (*"Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research"* di Hollerer I et al. su *Haematologica* 2017;102(5):809-17) per aggiornarVi circa gli ultimi studi ma soprattutto per farVi vedere qualche **aspetto "positivo" della patologia**. Come forse ci è già capitato di dire, il ferro può essere impersonificato dal dio pagano Giano (Figura 1).

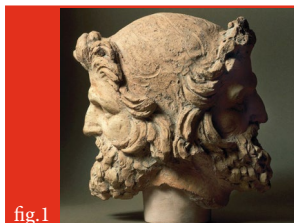


fig.1

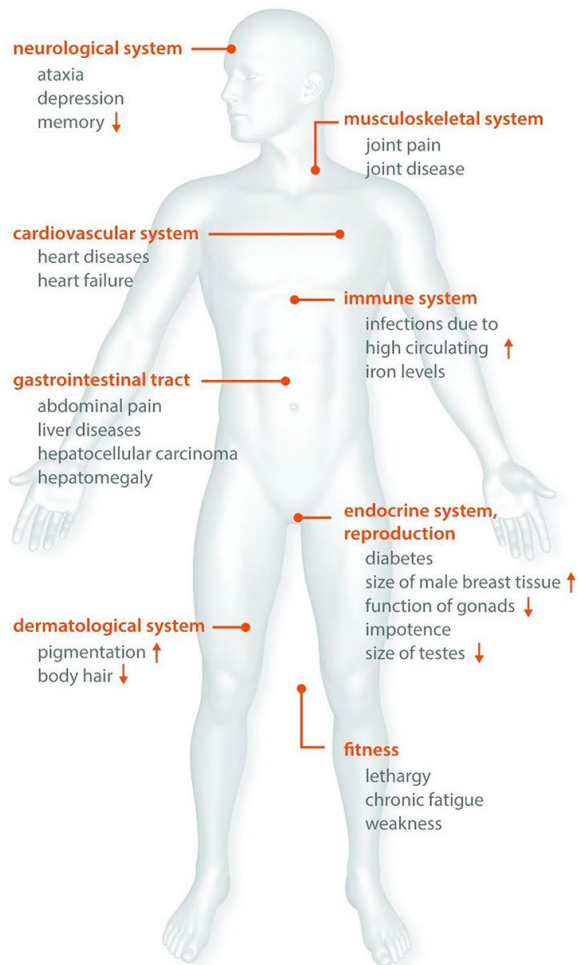
Come Giano, che guarda sia il futuro sia il passato, ma anche, essendo il dio della porta, sia l'interno che l'esterno, anche il ferro ha due facce proprio perché se da un lato è indispensabile alla vita, dall'altro può essere nocivo se sbilanciato. Come Giano e come il ferro, anche l'Emocromatosi può essere vista da entrambi i lati. La mutazione C282Y nel gene HFE, responsabile della forma più comune di Emocromatosi, è frequente, ma causa un fenotipo correlato alla malattia solo in un sottogruppo di soggetti omozigoti*.*

Queste osservazioni hanno condotto **all'ipotesi che questa variante genetica possa determinare un vantaggio ambientale o genetico per i soggetti asintomatici** e che questo è il motivo per cui è stata ereditata con una così alta frequenza. La frequenza allelica della C282Y in Europa è 6.25%; questo risultato è emerso da uno studio di meta-analisi che ha raccolto i dati di 36 lavori in cui era stata valutata l'incidenza della malattia in una coorte di 127.613 individui. L'aumento dell'assorbimento di ferro, segno distintivo dell'Emocromatosi, può aver aiutato il genere umano e, soprattutto, le donne in età riproduttiva e i bambini nella fase di accrescimento, ad affrontare meglio la dieta a base di cereali (povera di ferro), che ha sostituito quella ricca in carni rosse durante l'età neolitica in Europa, periodo in cui è comparsa la variante C282Y in HFE. Nel corso dei secoli, la mutazione può essersi estesamente diffusa nelle popolazioni di origine caucasica perché ha agito positivamente sullo stato di benessere dei suoi portatori. Studi recenti hanno inoltre fornito prove che **la variante C282Y, così come le varianti H63D e S65C, può influenzare positivamente il sistema immunitario, il benessere generale e lo status riproduttivo dei portatori; potrebbe anche diminuire il rischio di sviluppare malattie come la Sclerosi Laterale Amiotrofica, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e l'aterosclerosi (figura 2).**

I microrganismi dipendono fortemente dalla disponibilità di ferro per la loro proliferazione. I livelli di ferro nei macrofagi* nei portatori dell'allele* C282Y sono ridotti, cosa che rende questi soggetti meno suscettibili a quei batteri che dipendono proprio dal ferro macrofagico; tra questi batteri ci sono il *Mycobacterium Tuberculosis*, la *Leishmania Amazonensis*, *Chlamydia* e *Legionella*.

In linea con questa osservazione, si è osservato che la proliferazione della *Salmonella Typhimurium* nei macrofagi di topi-KO per HFE, eterozigoti* o omozigoti*, è fortemente attenuata. Inoltre, in un modello di topo con la variante H63D, è stata osservata una maggiore sopravvivenza, rispetto ai topi normali, all'infezione con *Plasmodium Falciparum*, un parassita che causa la malaria cerebrale.

Negative effects of C282Y mutations



Positive effects of C282Y mutations

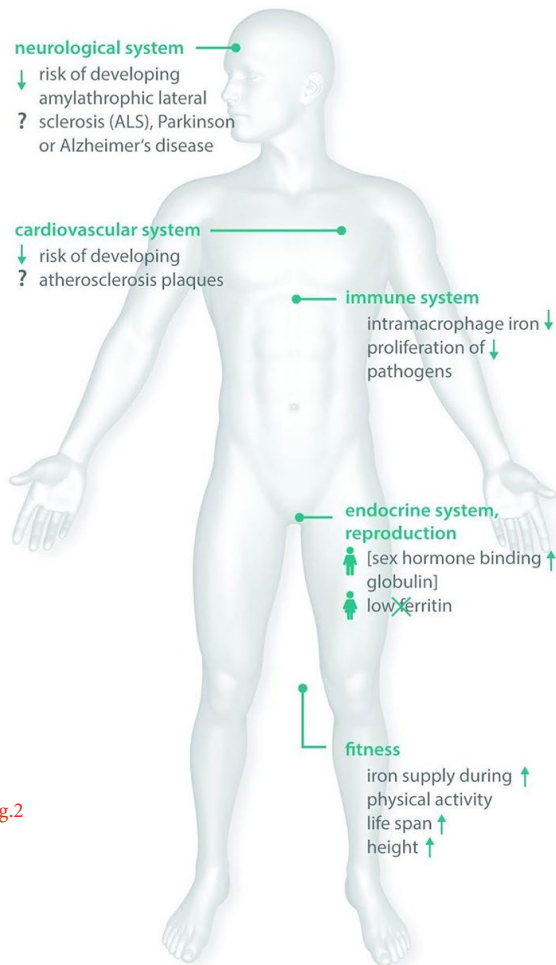


fig.2

Oltre ad essere critici per la crescita dei microrganismi, i livelli di ferro intra-macrofagici influenzano lo stato infiammatorio dei macrofagi stessi. Mentre livelli di ferro ridotti attenuano la risposta infiammatoria dei macrofagi all'infezione da *Salmonella* o allo stimolo con LPS*, livelli aumentati di ferro innescano la trasformazione del fenotipo* dei macrofagi verso uno status pro-infiammatorio. **Le mutazioni in HFE possono quindi interferire con la risposta infiammatoria dei macrofagi riducendo i livelli di ferro nei macrofagi e proteggere così i portatori dalle malattie infettive.** Questo può fornire un'altra spiegazione del motivo per cui le mutazioni HFE sono state ereditate con così alta frequenza. Oltre ad influenzare il sistema immunitario dell'ospite, le mutazioni del gene HFE sono state collegate anche al maggiore benessere degli individui affetti. **La somministrazione di ferro (sia orale che intravenosa) può migliorare l'astenia* nelle donne non anemiche, ma con bassi depositi di ferro. Elevati (o maggiori?) livelli di ferro invece influenzano positivamente la forma fisica.** Un recente studio ha dimostrato che l'80% degli atleti francesi di successo sono portatori di una delle mutazioni in HFE (eterozigoti* per C282Y o H63D o S65C) suggerendo che la più elevata disponibilità di ferro possa migliorare le prestazioni fisiche. Studi su larga scala nella popolazione siciliana hanno inoltre dimostrato che **gli individui eterozigoti C282Y, in particolare le donne, hanno un'aspettativa di vita significativamente maggiore** rispetto ai controlli. La stessa tendenza verso un aumento della durata media della vita è stata osservata nelle donne sarde portatrici della variante H63D. **Gli omozigoti* C282Y con ferritina sierica inferiori a 1000 mg/L trattati mostrano ancora una minore mortalità legata agli eventi cardiovascolari e ai tumori extraepatici rispetto alla popolazione generale.**

È curioso notare che le persone a cui è stata diagnosticata l'Emocromatosi HFE e con un sovraccarico di ferro verificato, sono mediamente più alti, probabilmente perché **l'aumentata disponibilità di ferro ha un effetto benefico sulla crescita** (vedi articolo Notiziario N.67, Gennaio 2015).

A differenza dei soggetti con la mutazione C282Y in omozigosi* che possono soffrire di ipogonadismo, **gli individui eterozigoti* potrebbero avere anche un vantaggio riproduttivo**. Questo è supportato da uno studio che ha notato livelli ematici più elevati dell'ormone sessuale negli uomini eterozigoti* C282Y.

Le donne eterozigoti* in età riproduttiva soffrono meno comunemente di basse concentrazioni di ferritina sierica confrontate ai soggetti di controllo, fatto che potrebbe influenzare positivamente la loro fertilità. La mutazione C282Y è risultata inoltre associata all'attenuazione di vari stati di malattia. Ad esempio, è stato segnalato un **tasso di incidenza di aterosclerosi inferiore nei soggetti eterozigoti C282Y** rispetto alla popolazione con genotipo wild-type*. Le spiegazioni sarebbero legate a livelli inferiori di colesterolo totale e LDL, o al deficit di ferro macrofagico che possono entrambi contribuire ad una diminuita tendenza a formare placche aterosclerotiche. Tuttavia, altri studi non sono riusciti a stabilire un legame tra Emocromatosi e aterosclerosi.

Studi di screening e corrispondenti meta-analisi hanno ulteriormente associato mutazioni nel gene *HFE* con un diminuito rischio di sviluppare malattie neurodegenerative. Finora, le conferme sperimentali di questi risultati non sono ancora disponibili ed essi sono considerati molto controversi. Lo screening nei pazienti con la malattia di Alzheimer ha rilevato un'associazione con l'allele* C282Y ma non con la variante H63D. Allo stesso modo, due diverse meta-analisi hanno riportato un'associazione della mutazione C282Y con la sclerosi laterale amiotrofica sporadica o con la malattia di Parkinson, escludendo un ruolo del polimorfismo H63D nella manifestazione delle malattie.

Considerati insieme, diversi studi suggeriscono che i portatori delle mutazioni associate ad *HFE* possano beneficiare degli aumentati livelli di ferro finché il sovraccarico di ferro è lieve. Ciò dimostra chiaramente che esiste una **forte necessità di distinguere tra i "pazienti" con Emocromatosi che soffrono delle complicanze fisiopatologiche associate al sovraccarico di ferro dalle persone portatrici di mutazioni associate ad *HFE* ma senza mostrare sintomi di malattia**. Infatti, è possibile che gli effetti benefici delle mutazioni osservate in eterozigoti possono anche manifestarsi in individui omozigoti durante la crescita e nei primi anni dell'età adulta prima che si sviluppi un significativo sovraccarico di ferro negli organi. Ulteriori studi clinici e biochimici possono rivelare informazioni più dettagliate sull'impatto delle mutazioni *HFE* sulla salute dei loro portatori e possono fornire una risposta alla domanda che ci si è posti da ormai molti anni su come le mutazioni di *HFE* siano finora state ereditate con una così alta frequenza.

Dott.ssa Sara Pelucchi

ALLELE: ciascuno dei due o più stati alternativi di un gene che occupano la stessa posizione (locus) su cromosomi omologhi e che controllano variazioni dello stesso carattere.

ETEROZIGOTE: individuo che porta due alleli differenti di uno stesso locus genico.

FENOTIPO: insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo determinate dal suo genotipo e modulate dall'ambiente.

LPS: abbreviazione di LipoPoliSaccharide è uno dei componenti della parete *cellulare* dei *batteri Gram-negativi*.

Si tratta di una grande molecola costituita da una porzione lipidica e una polisaccaridica in grado di suscitare forti risposte immunitarie negli animali.

MACROFAGI: sono *cellule* mononucleate tissutali che appartengono al sistema dei *fagociti*. Di quest'ultimo sistema fanno pure parte i *granulociti* neutrofilo e i *monociti*. Essi svolgono un ruolo molto importante nelle risposte immunitarie naturali e specifiche. La loro funzione principale è la fagocitosi cioè la capacità di inglobare nel loro *citoplasma* particelle estranee, compresi i microrganismi, e di distruggerle. Secernono inoltre *citochine* ad attività pro-infiammatoria e presentano l'*antigene* ai *linfociti* T-CD4.

OMOZIGOTE: individuo che porta due alleli identici di uno stesso locus genico.

Figura 1. Statua della testa del dio Giano.

Figura 2. Gli effetti positivi e negativi delle mutazioni *HFE*. Le mutazioni associate all'Emocromatosi ereditaria influenzano la salute dei loro portatori in vari modi. Oltre a provocare i classici sintomi della malattia (a sinistra), queste mutazioni possono fornire benefici per gli individui affetti (a destra). Alcuni dei vantaggi potenzialmente associati all'Emocromatosi necessitano di ulteriori sperimentazioni (punto interrogativo).



LE STELLE DENTRO DI NOI

CONFERENZA ASTROFISICA del dott. **Davide Trezzi**
14 Ottobre 2017 Ostello Cascina Costa Alta-Parco di Monza

Abbiamo voluto organizzare questa serata molto particolare e diversa rispetto alle classiche riunioni o conferenze istituzionali perché nel conseguimento di uno degli scopi associativi più importanti rappresentato dalla informazione e divulgazione circa tutti gli aspetti legati al **FERRO** ed all'**EMOCROMATOSI** acquisisce un forte valore aggiunto il fatto di riuscire a coinvolgere persone che sono al di fuori del nostro ambiente, persone dotate di particolari caratteristiche e sensibilità che le rendono una cassa di risonanza formidabile. Persone che in termini di potenzialità comunicativa, anche senza volerlo espressamente, ma solo ricordando un evento "particolare" possono trasmettere un messaggio informativo collegato alla nostra Associazione.

È doverosa una, seppur concisa, presentazione del dott. **DAVIDE TREZZI**.



*È uno scienziato della nostra Brianza nato a Seregno 35 anni fa.
-Laureato in FISICA, ha lavorato nei due più grandi ed importanti laboratori europei di Fisica Nucleare (CERN e GRAN SASSO)
-Oltre all'attività principale, ASTROFISICA NUCLEARE (studio della sintesi degli elementi nelle stelle) si è occupato anche di :
FISICA degli ACCELERATORI
FISICA per la CONSERVAZIONE dei BENI CULTURALI
FISICA INFORMATICA*

Con il suo gruppo di ricerca ha pubblicato su molte riviste internazionali tra cui NATURE (Astronomy) la rivista più importante al mondo per la Fisica.

Ora opera stabilmente in una azienda privata ad alta tecnologia nella quale si occupa di R&D nel campo biomedicale ed aeronautico.

Come hobby fa il DIVULGATORE SCIENTIFICO! Fin dal 1998 con una media di 10 conferenze/ anno.

Nel 2009 è stato presidente della Associazione Amici del Cielo (Astrofilii) che, nello stesso anno è stata premiata come miglior associazione di divulgazione astronomica dell'anno in Italia.

Dal 1998 è anche ASTROFOTOGRAFO e dal 2012 è curatore del sito WWW.ASTROTREZZI.IT

Sito premiato nel 2015 come miglior blog di Astrofotografia in Europa.

Infine ha tenuto una rubrica sulle comete per la rivista COELUM.

...quindi, la conferenza



Con le sue grandi doti comunicative e la rara capacità di trasformare argomenti scientifici complessi in un “racconto” appassionante, senza però mai banalizzare, ha coinvolto tutti noi presenti in un viaggio che cerco di riprodurre iniziando con questo incipit: **Di cosa siamo fatti noi esseri umani e tutto ciò che ci circonda? E da dove veniamo?**

L'origine degli elementi

Secondo le teorie oggi più accettate e consolidate, gli atomi di cui siamo fatti io, voi e tutti gli altri, così come la materia che ci circonda, sono stati fabbricati nelle **fucine più poetiche che potreste immaginare: le stelle.**

Gli atomi naturali, si sono formati, mattoncino dopo mattoncino, attraverso reazioni nucleari che hanno avuto luogo in località del cosmo più o meno remote, caratterizzate da condizioni di temperatura e pressione estreme. L'origine degli elementi, detta anche **nucleosintesi**, parte ovviamente dall'elemento più semplice: l'idrogeno. Ma allora quando e dove si sono formati tutte le altre decine e decine di elementi di cui è composta la tavola periodica? **La risposta è nelle stelle.** In realtà, non in tutte le stelle, ma soltanto in quelle sufficientemente massive all'interno delle quali avvengono di continuo **reazioni termonucleari spontanee** che riescono a sintetizzare gli elementi più pesanti. Nella stella, composta da Idrogeno ed Elio dopo alcuni milioni di anni inizia la fusione dell'Idrogeno in Elio fino al momento in cui i nuclei di Idrogeno si esauriscono e il nucleo della stella è ormai quasi totalmente composto di Elio.

A questo punto, non avendo più Idrogeno da bruciare, il nucleo della stella comincia a contrarsi fino a raggiungere condizioni di temperatura e pressione favorevoli alla fusione dell'Elio: inizia così la **sintesi del carbonio**, dopodiché si susseguono reazioni di fusione sempre più complesse che, a seconda della massa iniziale della stella, possono proseguire fino alla produzione di nuclei di **FERRO**.



Il FERRO costituisce un vero e proprio spartiacque:

gli elementi oltre il ferro non possono formarsi perché le reazioni che li creano non avvengono spontaneamente e richiedono invece quantità di energia esorbitanti. Per poter proseguire, e innescare reazioni, deve avvenire una cosiddetta esplosione di supernova: il nucleo della stella collassa su se stesso, si forma un gigantesco ammasso sottoposto ad una pressione estrema, che dopo poco esplose, provocando un'onda d'urto che disperde gli strati superficiali della stella e genera un'intensa emissione luminosa (un miliardo di volte più intensa della luce del Sole).

L'enorme energia dell'esplosione innesca **l'elaborazione degli elementi**, Nichel, Uranio, Oro, Promezio che, insieme a quelli generati in precedenza, **vengono dispersi nello spazio interstellare.** La cosa veramente importante è che, Idrogeno a parte, **l'origine stellare accomuna tutti gli elementi della tavola periodica**, anche quelli creati dall'uomo; dopotutto è anch'esso costituito di elementi chimici, e in particolare di Carbonio. Il Carbonio, oltre a essere uno degli elementi più abbondanti nell'Universo con l'Idrogeno, l'Elio e l'Ossigeno, è cruciale nella generazione della vita. Da un lato, infatti, la vita così come noi la conosciamo sulla Terra – è basata sulle molecole di Carbonio. Dall'altro, cosa forse ancora più importante, le reazioni di fusione che generano il Carbonio sono molto lente, e nelle sue primissime fasi di vita, l'Universo si è raffreddato troppo velocemente per lasciar loro il tempo di innescarsi.

Ma questo è un bene perché, se così non fosse stato, i processi di nucleosintesi primordiale si sarebbero susseguiti fino a dare **un Universo in cui tutti i nuclei atomici sono nuclei di FERRO. E se questa fosse stata l'origine degli elementi, oggi sicuramente l'Universo sarebbe un posto molto, molto diverso.**

Terminata la conferenza, ci siamo spostati all'aperto, su uno spiazzo erboso dove il dott. Trezzi aveva posizionato il suo telescopio col quale avrebbe voluto guidarci in una esplorazione del cielo. Purtroppo, le condizioni atmosferiche e soprattutto l'alto tasso di umidità hanno fortemente aversato l'impresa ma non al punto di impedire al nostro Astrofisico di illustrarci il funzionamento e le evoluzioni che tale strumento ha avuto nel corso della storia da Galileo in poi.

A questo punto, non mi rimane che rinnovare a nome della Associazione intera un sentito ringraziamento al dott. Davide Trezzi per la magnifica serata che ci ha regalato. È stata un **SUCCESSO !!!**

Enio Mariani



GIORNATA MONDIALE DEL DIABETE

In occasione della Giornata Mondiale del Diabete, la nostra Associazione è stata invitata a partecipare ad un convegno organizzato dall' *Associazione Diabetici di Monza e Brianza*. Nell'evento, che si è svolto il 12 novembre 2017 a Lissone (MB), ha trovato posto anche un intervento del **prof. Alberto Piperno**, dal titolo **“Ferro e Diabete: una relazione a due facce”**.



È abbastanza noto, infatti, che una delle complicanze dell'emocromatosi sia il diabete, causato dall'accumulo di ferro nel pancreas e dalla conseguente distruzione delle cellule che producono l'insulina.

Quello che è meno noto è che a volte si verifica il processo inverso, cioè che alterazioni facenti parte della sindrome metabolica (che include anche l'iperglicemia e il diabete) possano indurre alterazioni del metabolismo del ferro, caratterizzate da aumento della ferritina (iperferritinemia associata a stati dismetabolici) senza o con un sovraccarico di ferro (sovraccarico di ferro associato a stati dismetabolici - DIOS).

Questa “relazione a due facce” ci fa capire quanto possa essere complesso definire una diagnosi e una terapia corretta in presenza di manifestazioni solo in apparenza simili e **quanto sia importante, di conseguenza, affidarsi a centri ad elevata specializzazione come il Centro Malattie Rare di Monza**.

Ringraziamo l'Associazione Diabetici di Monza e Brianza per l'accoglienza data alla nostra Associazione, augurandoci che questo sia l'inizio di una fruttuosa e duratura collaborazione.

Giuliano Braghetto

**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 S. Gerardo - Monza - via Pergolesi, 33

Direttore responsabile Franco Rizzi

Comitato di redazione E. Mariani - G. Braghetto - L. Donati - S. Pelucchi

Segreteria E. Mariani

Grafica Raul Mariani

Stampa Verga arti grafiche srl - Macherio - via don Venanzio Corti, 7



Il tuo 5 per mille a

9|4|5|6|2|5|4|0|1|5|6|