

L'ASSOCIAZIONE FINANZIA LA PUBBLICAZIONE DI UN ARTICOLO SCIENTIFICO



frontiers

in Neuroscience

Vi abbiamo già parlato dell'impegno dell'Associazione riguardo la ricerca sull'**aceruloplasminemia**, una rara patologia neurodegenerativa molto invalidante, caratterizzata da un accumulo di ferro nel cervello.

L'impegno si è nuovamente concretizzato con la pubblicazione di un articolo scientifico sulla rivista **Frontiers in Neuroscience**, in un numero dedicato alle malattie neurodegenerative.

Qui l'articolo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00903/full>

Il nostro **prof. Alberto Piperno** è stato affiancato in questo lavoro dal dr. Massimo Alessio dell'Ospedale San Raffaele, ricercatore, biologo, esperto di proteine, che ha per primo dimostrato in un modello animale di aceruloplasminemia l'efficacia di un trattamento con ceruloplasmina, somministrata per via periferica, nel migliorare le alterazioni neurologiche determinate dall'accumulo di ferro cerebrale.

Con il **dr. Massimo Alessio** è stato stabilito un contatto 3 anni fa per progetti di comune interesse per sviluppare questo possibile approccio terapeutico nell'uomo. Inerente a ciò **il progetto, di cui l'Associazione si è fatta promotrice attiva e sponsor**, che dovrebbe partire a breve per selezionare una popolazione di donatori con più alti livelli di ceruloplasmina.

Poter disporre di donatori ad alta concentrazione di ceruloplasmina nel sangue potrebbe permettere di valutare l'effetto del plasma fresco concentrato come sorgente di ceruloplasmina in studio preliminare, nell'attesa di poter disporre della proteina purificata.

L'articolo mette in luce l'esistenza di un gruppo italiano molto coinvolto su questa patologia, sia sul piano di ricerca clinica (recentemente è stato pubblicato un articolo descrittivo di casi Italiani coordinato dal Centro Malattie Rare dell'Ospedale S. Gerardo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503155>) che di ricerca di base (altrettanto recente il lavoro pubblicato dal gruppo del dr. Massimo Alessio: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183916>).

Una piccola goccia nel mare

Il senso di un'associazione

è quello di legare le persone, unirle attraverso un filo conduttore unico e invisibile, in modo da portare avanti con una sola voce obiettivi comuni e allo stesso tempo
far sentire vicine persone lontane.

Quando si parla di malattia la forza che segue all'essere raccolti in un'associazione di pazienti è ancora più importante e può fare la differenza nell'esperienza dei singoli e quello che vi sto per raccontare ne è un esempio.

Provate a pensare a quanto ci si può sentire soli in mezzo al mare, durante un lungo viaggio alla scoperta del mondo, quando il profondo senso di libertà, dato dalla navigazione, è minato dall'esigenza di dover fare un salasso... Quanto può essere destabilizzante trovarsi in un posto che non si conosce, dove si parla una lingua che non è la propria ed avere bisogno di chiedere aiuto, questo è quello che è successo a **Danielle, una navigatrice australiana**, che condivide con noi chissà quante cose, tra cui la diagnosi di emocromatosi genetica. Durante il suo viaggio di circumnavigazione del mondo in barca a vela è approdata a Venezia e da lì ha inviato un'e-mail che, come una pergamena arrotolata, infilata in una bottiglia e lanciata in mare, è passata prima dalle mani dell'associazione australiana dei pazienti con emocromatosi, poi all'associazione italiana e in fine nella casella di posta della **sezione Veneto**, a cui risponde la sottoscritta. Un caso così non era mai capitato. **Il nostro primo obiettivo è stato quello di non far sentire sola Danielle in acque sconosciute.** In tutti noi dell'associazione è sorta spontanea la voglia di **trovare una soluzione al suo problema.** L'intreccio di collaborazione messo in piedi ha permesso di creare un lungo ponte che ha collegato Verona e Mestre. Prezioso è stato **l'aiuto dei medici del GIMFer** (Gruppo Interdisciplinare per la diagnosi e la cura delle Malattie del Ferro) che operano nella città scaligera, in particolar modo del **prof. Girelli**, della **dr.ssa Busti** e del **dr. Gandini**, primario del centro trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera di Verona, i quali, dopo essere stati coinvolti, hanno contattato senza indugi il primario del centro trasfusionale dell'ospedale dell'Angelo di Mestre, **dr. Gessoni**, che con pronta disponibilità si è messo in contatto con Danielle e **ha predisposto per l'esecuzione del salasso in brevissimo tempo, permettendole così di salpare nuovamente.**

L'essere riusciti in **questa impresa è stato un grande risultato per l'associazione.**

E ancor più per **Danielle, che ora ha un posto in cui poter approdare, dove saprà di essere accolta e seguita**, se ne avrà necessità. La voglia di esplorare e visitare il mondo ha vinto sulla malattia, perché non sarà un salasso a spegnere la sua voglia di partire. **Il mondo è la nostra casa e sarebbe l'ideale avere la possibilità di curarsi ovunque ci si trovi.**

Purtroppo le cose non sono sempre così, **ma questa volta ce l'abbiamo fatta.**

A qualcuno può sembrare solo una piccola goccia nel mare, ma **se il mare è grande è grazie ad ogni singola goccia che lo compone.**

SCIENZA E RICERCA

EMOCROMATOSI DI TIPO 4 E REGISTRO NON-HFE

Come anticipato nel N°73 del Notiziario, è finalmente partito, dopo il benestare del Comitato Etico, il Progetto collaborativo con l'Università di Medicina di Innsbruck per la compilazione del registro europeo per le Emocromatosi non-HFE (le forme più rare di emocromatosi).

Cos'è un Registro malattia? È una raccolta di dati anagrafici e medici (esami, manifestazioni cliniche, analisi genetiche, ..) di persone con una specifica malattia diagnosticata in diversi centri di riferimento, il cui obiettivo è quello di unire le forze per acquisire maggiori informazioni su quella determinata malattia, soprattutto importanti quando si tratta di una malattia rara. Si tratta di un progetto europeo finanziato dall'EASL (European Association for the Study of the Liver) la cui prima fase è rivolta alla raccolta dei dati sulla malattia da ferroportina o Emocromatosi di tipo 4. Cogliamo così l'occasione per fare un aggiornamento sullo stato dell'arte di questa forma di emocromatosi.

L'emocromatosi tipo 4 (nota anche come malattia della ferroportina) è una malattia molto rara (frequenza circa 1 caso su 1.000.000), ma è la più comune delle forme di emocromatosi non-HFE che comprendono le forme giovanili (emocromatosi tipo 2a e 2b) e l'emocromatosi tipo 3. Ad oggi, sono stati descritti circa 200 casi causati da mutazioni di SLC40A1, gene localizzato sul cromosoma 2, che codifica per la Ferroportina (FPN).

La ferroportina è l'unica proteina (**Figura 1**) nota che svolge la funzione di fare uscire (esportare) il ferro dalla cellula in modo che possa essere legato alla transferrina circolante nel sangue.

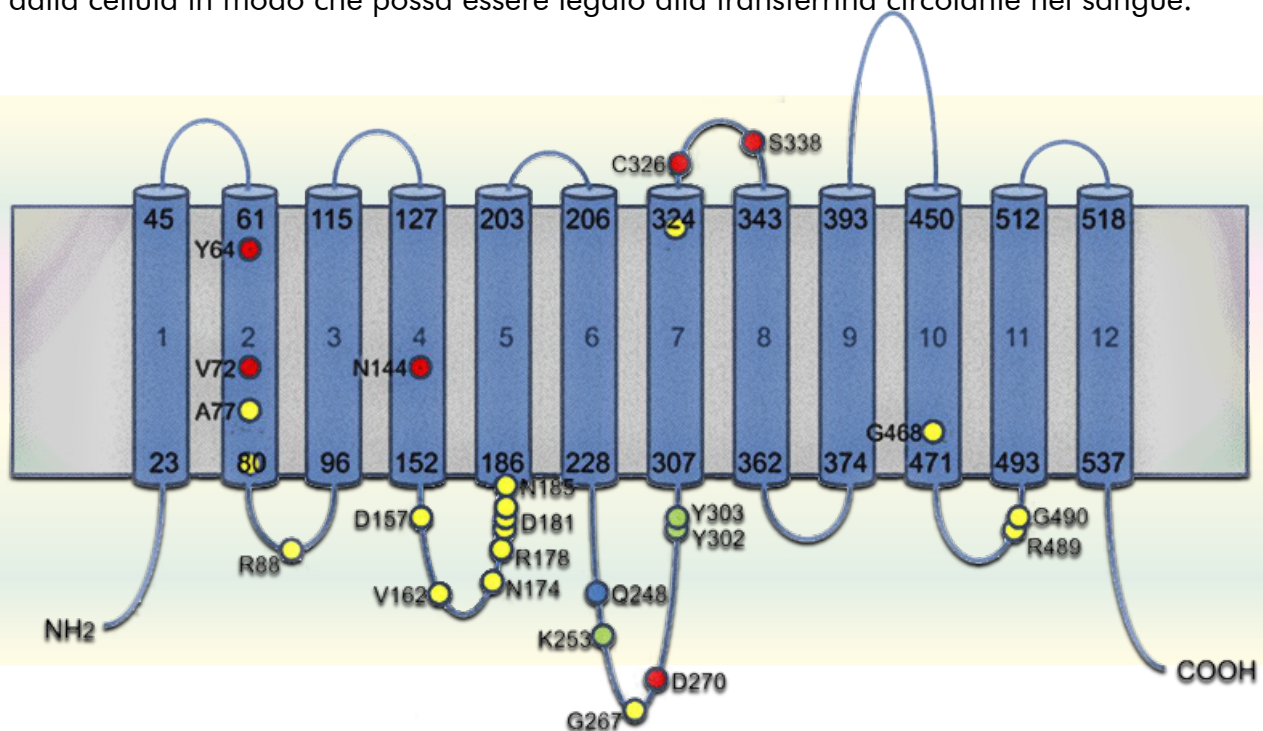
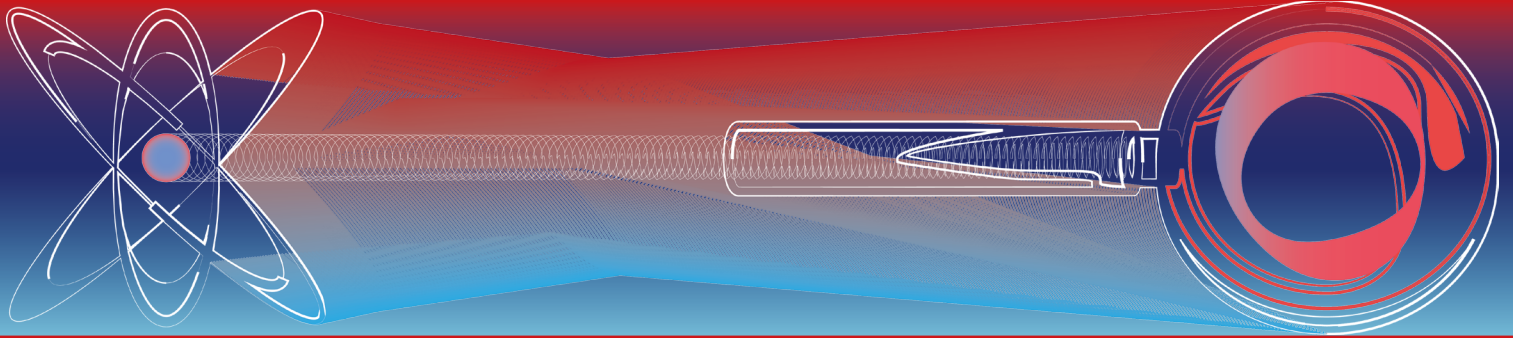


Figura 1. Rappresentazione della ferroportina proposto da Wallace et al (2010) basato su quello di Liu et al nel 2005. Le posizioni degli aminoacidi alterati sono indicati come cerchi gialli per le mutazioni a perdita di funzione (tipo A) e come cerchi rossi per quelle a guadagno di funzione (tipo B). Aminoacidi funzionalmente importanti sono rappresentati da cerchi verdi e blu. La barra indica il sito di legame all'epidina.



L'attività della ferroportina e conseguentemente il rilascio di ferro alla transferrina è regolato dall'ormone **epcidina** che si lega alla ferroportina e ne determina l'internalizzazione nella cellula e la sua degradazione.

In pratica, in condizioni normali, l'epcidina è regolata in misura direttamente proporzionale al ferro corporeo (poco ferro, poca epcidina e viceversa), facilitando così, attraverso la regolazione della ferroportina, il rilascio o il blocco del ferro nelle cellule. Questa malattia, che non ha una particolare distribuzione geografica, ha una trasmissione autosomica dominante (basta avere un solo allele mutato, quello di origine materna o quello paterno), caratteristica che rende più probabile l'individuazione di altri soggetti affetti nella famiglia.

L'analisi molecolare basata sul sequenziamento del DNA genomico estratto da un semplice prelievo di sangue permette, in molti casi, di effettuare la diagnosi in maniera non invasiva (ad esempio, senza biopsia epatica). La malattia si presenta con un fenotipo eterogeneo e si differenzia in due sottotipi: la forma A e la forma B (**Figura 2**).

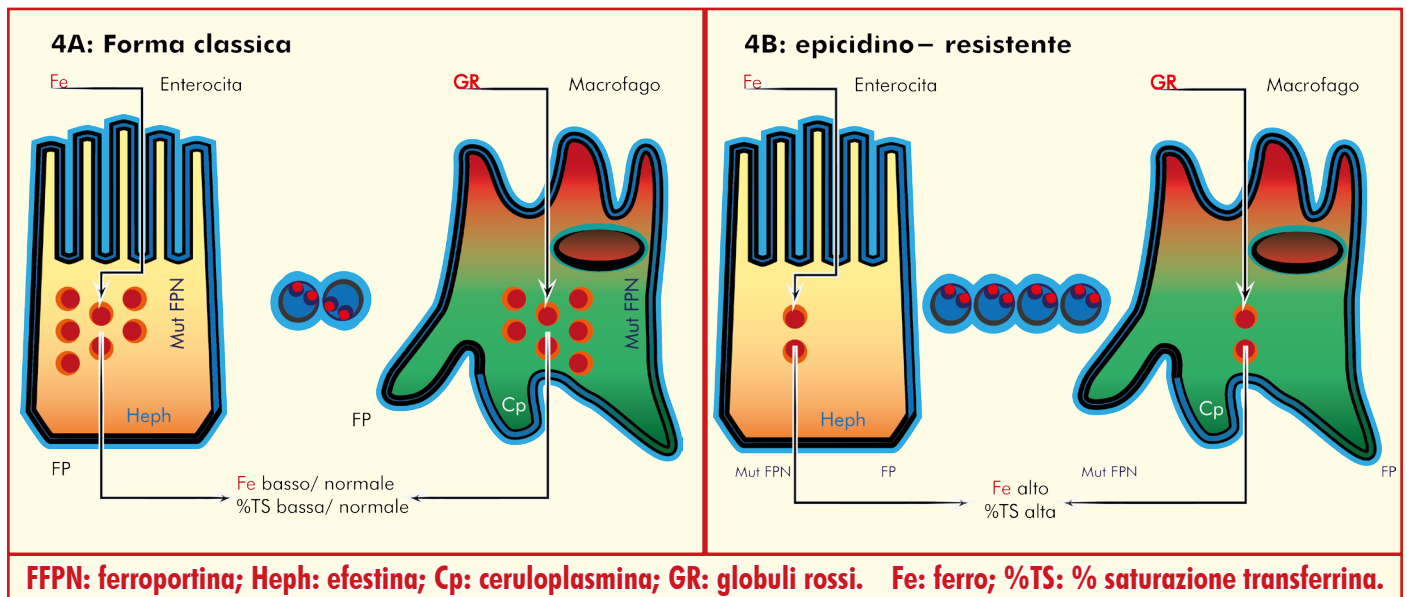


Figura 2. Meccanismi molecolari nei due diversi tipi di Emocromatosi di tipo 4 proposti da Le Lan et al (2011).

La forma tipo A, più comune, si manifesta con il riscontro, spesso casuale, di un incremento, frequentemente particolarmente elevato, della ferritina. Contrariamente alle altre forme di emocromatosi, inclusa la malattia da ferroportina tipo B, il ferro circolante e la percentuale di saturazione della transferrina è normale. La malattia generalmente è asintomatica e raramente conduce allo sviluppo di complicanze d'organo. Con l'avanzare dell'età, in alcuni casi, si può sviluppare un certo grado di fibrosi nel fegato e comparire un aumento della percentuale di saturazione della transferrina. Nella forma A, i mutanti della ferroportina sono meno efficienti nel rilasciare il ferro dalle cellule al plasma, causando un accumulo di ferro intracellulare (in particolare nei macrofagi della milza e nel fegato), senza indurre un aumento del ferro circolante. Questo spiega i livelli elevati di ferritina, la normale percentuale di saturazione della transferrina e l'accumulo di ferro nei macrofagi della milza e del fegato (cellule di Kupffer).

Le tecniche di imaging mediante risonanza magnetica mostrano un accumulo di ferro più evidente a livello della milza che nel fegato. La diagnosi differenziale della forma A si pone con le altre numerose e frequenti cause di iperferritinemia isolata (malattie infiammatorie acute e croniche, alterazioni del metabolismo degli zuccheri e dei grassi, aceruloplasminemia, mutazioni del gene della L-ferritina), cosa che impone un faticoso processo di esclusione attraverso numerose indagini. Malgrado questo, la malattia da ferroportina rappresenta una proporzione molto piccola delle forme di iperferritinemia non spiegate (nella nostra casistica circa il 3%). Come conseguenza della difficoltà nel rilasciare il ferro alla transferrina, i pazienti affetti dalla forma A possono presentare una scarsa tolleranza ai salassi, terapia che deve essere attentamente modulata e personalizzata per evitare lo sviluppo di un'anemia dovuta ad una scarsa disponibilità di ferro per la costruzione dei nuovi globuli rossi. **La seconda forma (tipo B)**, più rara, è simile all'Emocromatosi di tipo 1 e può presentarsi anche in giovane età. Nella forma B, le mutazioni della ferroportina non impediscono l'esportazione del ferro, ma rendono la ferroportina insensibile alla regolazione da parte dell'epcidina (epcidino-resistenza). Ne consegue che numerose molecole di ferroportina rimangono sulla superficie della membrana dei macrofagi e delle cellule intestinali rilasciando elevate quantità di ferro nel sangue. Questo determina la sovrassaturazione della transferrina che precede il sovraccarico di ferro tissutale analogamente a quanto accade nelle forme di emocromatosi associate al deficit di epcidina (tipi 1, 2 e 3). La forma B si manifesta sempre con alti livelli di ferritina accompagnati da un aumento della percentuale di saturazione della transferrina, associato a un accumulo di ferro nei tessuti, in particolare negli epatociti. La diagnosi differenziale della forma B si pone con le emocromatosi tipo 1 e 3, ma anche con il tipo 2, in quanto la forma B può manifestarsi anche nei giovani. I pazienti affetti da questa forma di sovraccarico tollerano bene la salassoterapia, hanno una buona prognosi se sono trattati precocemente, prima di sviluppare le complicazioni d'organo.

Alla luce di queste notevoli variabilità fenotipiche la raccolta precisa e puntuale di così tante informazioni cliniche dei pazienti con malattia da ferroportina diventa veramente importante. Inoltre, la raccolta di informazioni di follow-up di questi pazienti, seguiti nel tempo, aiuterà a comprendere il corso naturale di ogni variante della malattia e determinare l'effetto di interventi specifici, e infine facilitare linee guide cliniche più aggiornate. Il numero di pazienti con Emocromatosi non-HFE geneticamente confermata, con malattia da ferroportina o aceruloplasminemia è in aumento, perché nuove metodologie diagnostiche, sempre più utilizzate, permettono l'identificazione di nuove varianti nei diversi geni coinvolti nella regolazione del metabolismo del ferro. Ciò aumenta inevitabilmente la complessità genetica che potrebbe anche spiegare la grande variabilità delle manifestazioni cliniche in questi pazienti. **L'interpretazione dei risultati di questi test e l'identificazione di mutazioni patogene può essere guidata solo da una raccolta strutturata con relativa documentazione dei casi in un registro europeo.** Tale registro contribuirà a stabilire aspetti importanti della malattia, delle sue manifestazioni e il suo decorso clinico. Inoltre, sarà la base di una collaborazione per chiarire l'architettura genetica di queste malattie complesse.

FLASH NEWS



PROBLEMATICHE AMBULATORIO e CENTRO MALATTIE RARE

Come preannunciato nella scorsa edizione (n°76- Pag. 2), abbiamo avuto, lo scorso 5 Settembre 2018 un incontro con la Direzione Generale (dott. M. Stocco) nel corso del quale abbiamo messo sul tavolo tutte le problematiche in essere e la nostra forte preoccupazione.

Ora, come noto, da Gennaio 2019, le posizioni di vertice della ASST Monza e di conseguenza dell'ospedale San Gerardo sono cambiate ed abbiamo un nuovo Direttore Generale (dott. Mario Alparone).

Dobbiamo quindi ripartire daccapo chiedendo un nuovo incontro.

NOI NON MOLLIAMO!!! Vi terremo tempestivamente informati sugli sviluppi.



RIFORMA del TERZO SETTORE – IL PUNTO

Come Associazione ONLUS siamo in Regime Transitorio fino alla data del 2 Agosto 2019.

Entro tale termine dovremo:

- 1° Adeguare il nostro Statuto alle disposizioni della normativa.
- 2° Indire l'Assemblea Generale dei Soci nel corso della quale, oltre all'espletamento delle normali attività annuali, verrà illustrata e messa ai voti la proposta di modifica dello Statuto.
- 3° Con l'approvazione dell'Assemblea, il nuovo Statuto dovrà essere registrato alla Agenzia delle Entrate.
- 4° A questo punto potremo procedere all'iscrizione della nostra Associazione nel Registro degli Enti del Terzo Settore (RUNTS). L'acronimo ONLUS verrà sostituito da ETS.

NOVITÀ

Tutte le Associazioni di Volontariato, come sappiamo, per poter perseguire gli scopi statutari necessitano di risorse anche economiche non solo da parte dei soci ma anche da parte di terzi (sostenitori, amici, enti etc...).

A tal fine abbiamo attivato un nuovo canale di raccolta fondi tramite l'app satispay .

Trovate il link per l'attivazione alla pagina www.emocromatosi.it/donazioni

RINGRAZIAMO TUTTI PER LA GENEROSITÀ

La Redazione



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 - D. Masi

Segreteria E. Mariani

Grafica Raul Mariani

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