

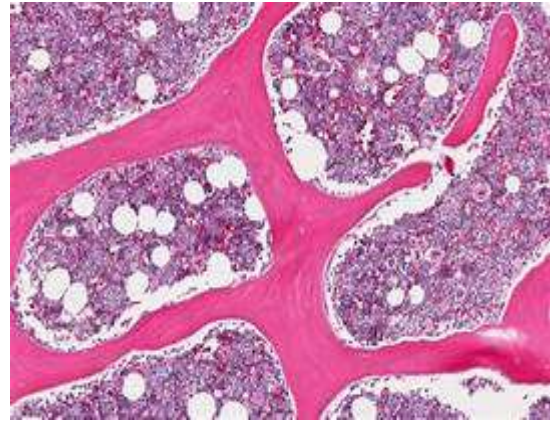
2. Agosto

Identificato l'anello di congiunzione "sangue ossa" nella beta talassemia

*Dio è ingiusto. Perché esistono così tanti anelli,
ma ci ha fatto solo dieci dita?*
Marta Marzotto

Osso e midollo sono le due facce di uno stesso organo, in cui coesistono e interagiscono popolazioni cellulari fenotipicamente differenti.

Il midollo e il tessuto scheletrico si influenzano a vicenda e una varietà di malattie genetiche si rivolge direttamente a entrambi, e questo può provocare **un'insufficienza ematopoietica** combinata e **malformazioni scheletriche**.



Varie forme di anemie congenite riducono la massa ossea e inducono l'*osteoporosi*, mentre il fallimento degli osteoclasti nell'*osteopetrosi* impedisce lo sviluppo del midollo riducendo le cavità midollari e causando **anemia e pancitopenia**. E' evidente che comprendere la fisiopatologia di queste condizioni può facilitare la diagnosi e la gestione, sebbene molti disturbi siano attualmente incurabili.

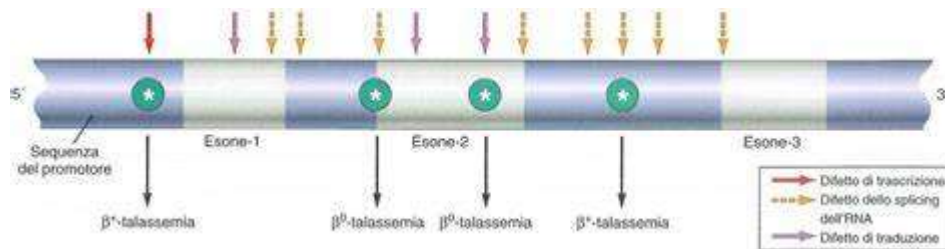
Un certo numero di malattie ematologiche ereditarie influenzano il pattern scheletrico e sono accompagnate da complesse malformazioni, queste rappresentano difetti differenziativi della gemma dell'arto prima che si verifichi l'osteogenesi causati da danni cellulari.

Ad esempio i pazienti con **anemia di Fanconi** possono presentare deformità dell'avambraccio

Nel 2015, **436 patologie scheletriche ereditarie** sono state descritte e raggruppate in **42 categorie** in base a criteri molecolari, biochimici e (o) radiografici. Sono note le mutazioni causali di **364** di questi disturbi associati a **226 geni**, in alcune di queste sindromi, le anomalie ossee sono associate a insufficienza ematologica.

Le **sindromi talassemiche** sono un gruppo di anemie emolitiche congenite caratterizzate dalla ridotta o assente sintesi di una o più catene globiniche dell'emoglobina.

Le due forme più comuni sono le α e β talassemie. Le β talassemie comprendono la β talassemia major (β TM), la β talassemia intermedia (β TI) e la E- β talassemia (E- β) e derivano da > 200 mutazioni che interessano il cluster genico della β globina. Le sindromi α talassemiche includono la malattia da emoglobina H (HbH, o tre geni α talassemia), la co-eredità della malattia da HbH con l'emoglobina Constant Spring (HbH/CS) o altre mutazioni non delezionali dell' α -globina e l' α talassemia omozigote (H α).



Il segno distintivo della talassemia è uno squilibrio nella produzione di globina da α a β , con la gravità dell'anemia correlata al grado di questo squilibrio. L'espressione fenotipica variabile all'interno e tra le sindromi talassemiche si traduce in un ampio spettro di anemia, che può richiedere trasfusioni periodiche o regolari per sostenere la vita.

*Weatherall DJ. **Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias.** Nat Rev Genet. 2001 Apr;2(4):245-55.*

In genere, i pazienti con β TM, H α e HbH/CS e alcuni con E- β richiedono trasfusioni regolari, mentre β TI e HbH vengono trasfusi sporadicamente, se non del tutto.



Poiché non esiste un mezzo fisiologico per espellere **il ferro**, la terapia trasfusionale porta a un progressivo sovraccarico di ferro e, in ultima analisi, a molteplici endocrinopatie e, potenzialmente, a complicanze epatiche e/o cardiache letali.

La terapia **ferrochelante con deferoxamina (DFO)**, introdotta a metà degli anni '60, ha cambiato il corso del sovraccarico di ferro trasfusionale, riducendo l'eccesso di ferro e prolungando notevolmente la sopravvivenza.

*Ehlers KH et al **Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine.** J Pediatr. 1991 Apr;118(4 Pt 1):540-5.*

Storicamente, la β TM è stata associata a marcate modificazioni ossee, e in particolare a deformità facciali e degli arti attribuite all'espansione del midollo osseo e all'assottigliamento corticale causati da una massiccia eritropoiesi inefficace.

L'introduzione di una terapia trasfusionale a metà degli anni 60 con l'obiettivo di mantenere un livello di emoglobina quasi normale ha portato alla diminuzione o alla prevenzione delle deformità

Giardina PJ et al [Endocrine Disorders in Thalassemia. Berlin, Germany: Springer; 1995. Abnormal Bone Metabolism in Thalassemia.](#)

Attualmente vi è una crescente consapevolezza che molti pazienti adulti dipendenti da trasfusioni con β TM e β TI soffrono di **dolore osseo di lunga data e ridotta massa ossea**.

La presenza di bassa massa ossea, fratture e dolore osseo in pazienti con altre sindromi talassemiche non è chiara.

Poco si sa sulla prevalenza della massa ossea ridotta nei bambini e negli adolescenti con talassemia o sull'attuale tasso di fratture e associazioni con massa ossea e dolore osseo.

Inoltre, l'eziologia della malattia ossea nella talassemia è poco conosciuta.

Numerosi studi hanno esaminato l'effetto di varie condizioni sulla patogenesi della malattia ossea, tra cui *l'eritropoiesi inefficace, il sovraccarico di ferro, il trattamento con DFO, le concentrazioni di vitamina D, l'influenza delle endocrinopatie, come l'ipogonadismo e il deficit dell'ormone della crescita, e infine il genotipo della talassemia.*

I risultati sono stati spesso contraddittori e gli studi sono stati ostacolati da campioni di piccole dimensioni e regimi di pratica variabili.

Anna Maria Aprile project leader del team del San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), diretto **Giuliana Ferrari**



Anna Maria Aprile e Giuliana Ferrari

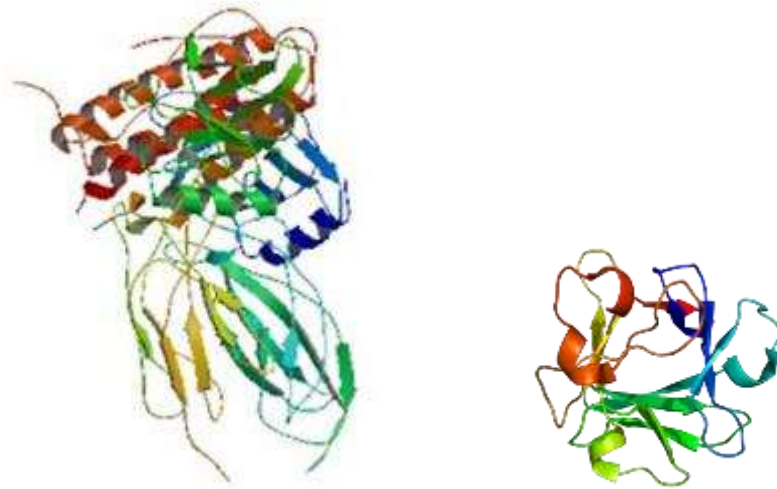
hanno recentemente identificato un possibile link principale del cross-talk sangue osso nella beta talassemia

Aprile A, Raggi L, Bolamperti S, Villa I, Storto M, Morello G, Markt S, Tripodo C, Cappellini MD, Motta I, Rubinacci A, Ferrari G.

Inhibition of FGF23 is a therapeutic strategy to target hematopoietic stem cell niche defects in β -thalassemia.

Sci Transl Med. 2023 May 31;15(698):eabq3679.

Utilizzando la β -talassemia come modello di anemia congenita con difetti di nicchia dell'osso e del midollo osseo (BM) ha dimostrato che il **fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23)**



Eritropoietina vs FGF 23

è aumentato nei pazienti e nei topi con β -talassemia. Infatti **l'eritropoietina** induce la sovrapproduzione di FGF23 nelle cellule eritroidi ossee e BM attraverso **le vie ERK1/2 e STAT5**.

L'inibizione in vivo della segnalazione di **FGF23 da parte del peptide FGF23 carbossil-terminale** è una strategia terapeutica sicura ed efficace per salvare la mineralizzazione e la deposizione ossea nei topi con **β -talassemia**, normalizzando l'espressione di fattori di nicchia e ripristinando la funzione delle **cellule staminali ematopoietiche (HSC)**.

FGF23 può quindi rappresentare un legame molecolare che collega **anemia, ossa, e la nicchia HSC**.

Questo studio fornisce un prezioso *approccio traslazionale* per mirare ai difetti ossei e salvare le interazioni di **nicchia HSC**, con potenziale rilevanza clinica per migliorare il trapianto di **HSC e la terapia genica per i disturbi ematopoietici**.

Work in progress, to be continued..

Un punto interrogativo cosmico individuato nello spazio profondo ci suggerisce che l'Universo è perplesso ?

Il telescopio spaziale **James Webb** ha catturato un inquietante segno di punteggiatura, trovato sepolto all'interno di un'immagine di Herbig-Haro 46/47, una coppia strettamente legata di stelle in formazione attiva situate a 1.470 anni luce dalla Terra.

L'immagine ad alta risoluzione nel vicino infrarosso, catturata dal Webb Space Telescope, un progetto della NASA in collaborazione con l'Agenzia spaziale europea e l'Agenzia spaziale canadese, è stata resa nota la settimana scorsa



Se ingrandiamo l'immagine centrale si può notare una caratteristica astronomica che assomiglia ad un punto interrogativo. Mi auguro che i soliti terrapiattisti, sovranisti non interpretino questo come un messaggio cosmologico proveniente da alieni, da una civiltà post umana che gestisce questo nostro universo simulato



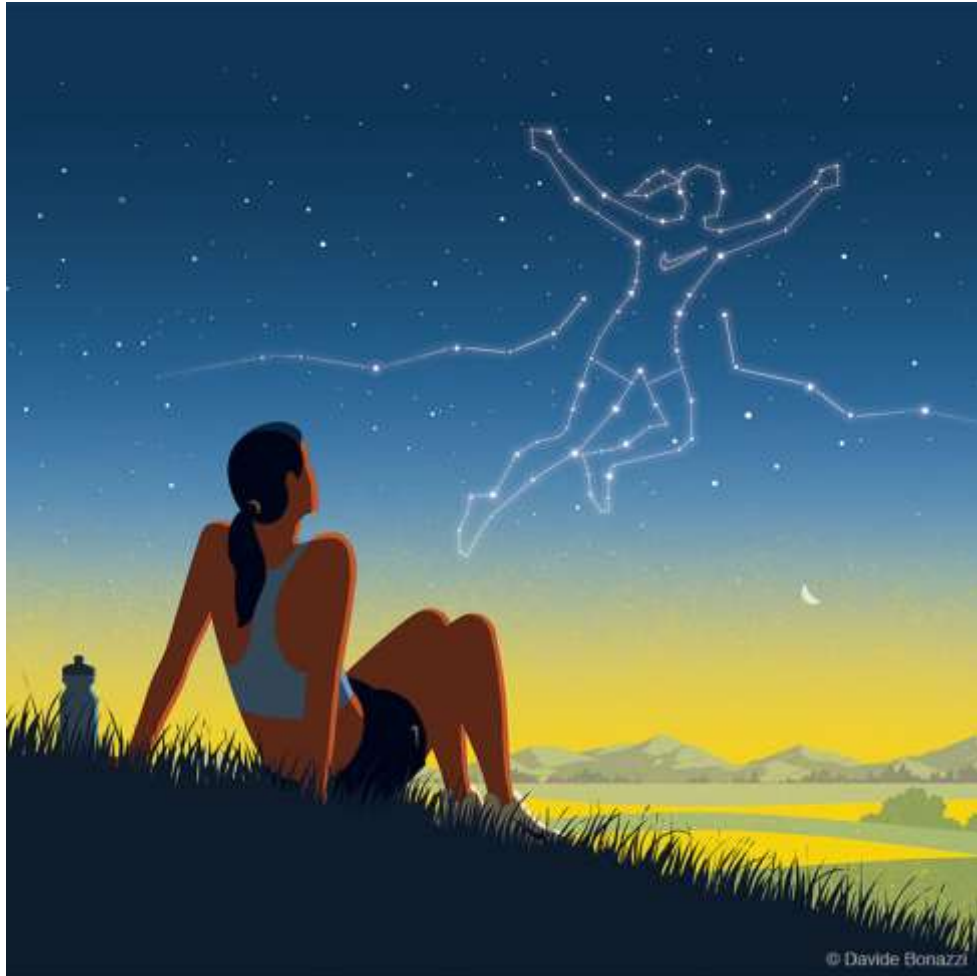
i rappresentanti dello **Space Telescope Science Institute (STScI)**, che gestisce le operazioni scientifiche di Webb, ipotizzano che questo punto interrogativo cosmico potrebbe essere una galassia lontana o una coppia di galassie interagenti.

In quegli scenari, le forze gravitazionali avrebbero potuto manipolare queste strutture galattiche, portando alla forma distorta, simile a un punto interrogativo. È interessante notare che questa Oggetto cosmico è molto al di fuori dei confini della nostra galassia

Matt Caplan, professore di fisica del Illinois State University, ha confermato questo sospetto, ipotizzando che sono probabilmente due galassie in procinto di fondersi. Nella sua interpretazione, la forma distinta dell'oggetto superiore è un potenziale segno della *"galassia più grande che viene interrotta in modo mareale"*.

In altre parole, la galassia più grande viene separata, o distorta, a causa delle forze gravitazionali.

Buone vacanze



La notte estiva è come una perfezione del pensiero.
Wallace Stevens