

# Dalla ricerca alla clinica: l'esempio delle emoglobinopatie

Maria Domenica Cappellini\*

SUNTO – Le emoglobinopatie sono patologie ereditarie del globulo rosso dovute a un difetto genetico di una delle catene globiniche (alfa o beta) che formano l'emoglobina. Si caratterizzano per anemia di grado variabile conseguente a eritropoiesi inefficace nel midollo. Le forme più severe in genere dovute a omozigosi per il difetto globinico sono trasfusione dipendenti ovvero richiedono supporto trasfusionale con 2/3 unità di globuli rossi ogni 2-3 settimane per tutta la vita. Le emoglobinopatie hanno un'elevata prevalenza in alcune aree come sud-est asiatico, Africa, Medio Oriente e area del mediterraneo, ma per le recenti migrazioni sono ormai diffuse in tutto il mondo. Le emoglobinopatie si distinguono in 2 gruppi principali: i. le forme dovute a varianti della catena globinica (alfa o beta) in cui si ha una normale produzione quantitativa, ma la catena prodotta è anomala per cui può conferire anomalie funzionali alla globina stessa (diversa affinità per l'O<sub>2</sub>, precipitazione ecc.). Si conoscono più di 400 varianti ma fortunatamente molte sono silenti dal punto di vista clinico. La più importante è la HbS responsabile di anemia falciforme o drepanocitosi (*sickle cell disease*). ii. le forme che si caratterizzano per una ridotta o assente sintesi della globina geneticamente mutata, che sono rappresentate dalle "sindromi talassemiche". Negli ultimi anni sono state sviluppate terapie molecolari e nuove terapie farmacologiche per le emoglobinopatie aprendo un nuovo scenario per la cura di queste patologie.

PAROLE CHIAVE – Emoglobinopatie; Globina; Catena globinica; Sindromi talassemiche.

ABSTRACT – The hemoglobinopathies are hereditary red cell disorders due to an abnormal globin chain that leads to ineffective erythropoiesis and consequent anemia. According to the globin chain defect two main groups could be distinguished: i. hemoglobin variants (more

\* Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere (Socio corrispondente residente). Fondazione IRCCS Ca Granda Policlinico. Università degli Studi di Milano. E-mail: maria.cappellini@unimi.it.

*Rendiconti* 158.2/2025, Doi 10.3280/rndoa2025oa-21165

Copyright © FrancoAngeli.

This work is released under Creative Commons Attribution Non-Commercial – No Derivatives License.  
For terms and conditions of usage please see: <http://creativecommons.org>.

than 400) that cause an abnormal function of the hemoglobin such as different O<sub>2</sub> affinity, dehydration etc. Among these, the most clinically relevant is HbS (sickle cell anemia) very common in Africa and South-east Asia. ii. thalassemia forms due to a reduced or absent production of the affected globin, leading to different amounts of ineffective erythropoiesis and consequent anemia. The most severe forms of thalassemia (usually homozygous for severe beta globin mutations) are transfusion dependent, which means that patients should receive 2/3 units of red blood cells transfusions every 2/3 weeks along life. The hemoglobinopathies are prevalent in Africa, South-east Asia, middle east and Mediterranean basin however due to recent migration they are spread all over the world. During the last decade gene therapy and novel pharmacological therapies have been developed for the cure of such disorders.

KEYWORDS – Hemoglobinopathies; Globin; Globin chain; Thalassemic syndromes.

## INTRODUZIONE

Con la definizione “emoglobinopatie” si considerano due gruppi di patologie dell’emoglobina (Hb) e precisamente: le varianti emoglobiniche che si caratterizzano per la presenza di emoglobina anomala, ma prodotta in quantità normale, e le sindromi talassemiche che si caratterizzano per la ridotta produzione di Hb. In entrambi i casi sono patologie ereditarie autosomiche recessive ad alta prevalenza in Africa, nel Sud-est asiatico, in Medio Oriente e nel bacino del Mediterraneo. Tuttavia, con le recenti migrazioni, sono ormai diffuse in tutto il mondo interessando anche le Americhe e i Paesi europei (Taher *et al.*, 2018). Ad oggi si conoscono oltre 500 varianti di Hb, molte delle quali sono clinicamente silenti. Sicuramente importante dal punto di vista clinico è la HbS, che causa anemia a cellule falciformi (*sickle cell anemia*) responsabile di severe crisi dolorose vaso-occlusive (Harteveld *et al.*, 2022). In questa presentazione mi focalizzerò sulle sindromi talassemiche che sono le forme più frequenti nel nostro paese e per le quali nell’ultimo decennio sono stati fatti grossi progressi terapeutici.

La Hb ha una struttura proteica costituita da 2 globine alfa e due globine beta perfettamente appaiate: un difetto di sintesi geneticamente determinato di una o dell’altra catena determinerà uno squilibrio con conseguente ridotta o addirittura assente produzione di Hb. Questo fenomeno si traduce in “eritropoiesi inefficace”, che rappresenta il meccanismo fisiopatologico delle sindromi talassemiche che potranno essere alfa o beta secondo la globina affetta. La sintesi delle globine alfa è regolata da quattro geni (due su ciascun allele) mentre la sintesi delle globine beta è regolata da due geni (uno su

ciascun allele): ne consegue che le forme di beta talassemia in omozigosi siano più frequenti con conseguenti quadri clinici più severi rispetto alle forme alfa. Nel gene beta sono state identificate circa 400 diverse mutazioni alcune che inibiscono completamente la funzione del gene ( $\beta^0$ ) altre che la riducono parzialmente ( $\beta^+$ ). Questi difetti possono essere ereditati singolarmente (eterozigosi) e in questo caso sono responsabili di modesta anemia microcitica, irrilevante dal punto di vista clinico, oppure in omozigosi o doppia eterozigosi ( $\beta^0/\beta^0$  o  $\beta^0/\beta^+$ ). Queste ultime condizioni rappresentano le forme severe che clinicamente vengono distinte in trasfusione dipendenti (TDT) e trasfusione indipendenti (NTDT). Nelle forme NTDT il paziente è anemico, ma è in grado di mantenere spontaneamente livelli di Hb tra 7 e 9gr/dl, per cui ha necessità di trasfondere unità di globuli rossi solo in situazioni particolari quali interventi chirurgici, gravidanza, infezioni. I soggetti TDT (malattia di Cooley o talassemia *major*), invece, richiedono un apporto trasfusionale regolare, in genere 2/3 unità di sangue ogni 15/21 giorni per tutta la vita. Le trasfusioni di sangue, se da un lato correggono l'anemia, sono però responsabili di accumulo di ferro che necessita di essere eliminato con l'uso di farmaci in quanto l'organismo umano non ha meccanismi fisiologici per eliminare il ferro in eccesso (Harteveld *et al.*, 2022).

## 1. TERAPIA CONVENZIONALE DELLA BETA-TALASSEMIA

La terapia convenzionale della beta-talassemia prevede trasfusioni di emazie concentrate ogni 2/3 settimane per mantenere un livello di Hb pre-trasfusionale tra 9.5 e 10.5gr/dl e terapia ferrochelante per rimuovere il ferro che si accumula a livello di organi vitali come cuore, fegato e ghiandole endocrine, introdotto con le trasfusioni. Dagli anni '70 al 2000 circa l'unico ferrochelante disponibile era la desferrioxamina, che, per essere efficace, doveva essere somministrata sottocute per 8/10 ore al giorno mediante pompa per tutta la vita (Taher *et al.*, 2021). Ciò ha radicalmente cambiato la prognosi, prolungando la sopravvivenza dei pazienti talassemici, ma con un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti stessi. Dal 2000 sono disponibili due chelanti orali (deferiprone e deferasirox), che hanno decisamente migliorato la *compliance* dei pazienti, pur rimanendo una terapia molto impegnativa in quanto deve essere praticata giornalmente per tutta la vita (Mussallam *et al.*, 2025).

Una terapia curativa fu introdotta nel 1982, quando fu praticato il primo trapianto di midollo osseo in un bambino affetto da talassemia *major* con il

razionale di sostituire le cellule staminali emopoietiche del paziente con quelle di un donatore sano (Thomas *et al.*, 1982) Ci vollero alcuni anni per mettere a punto i protocolli di mieloablazione per “ripulire” completamente il midollo del paziente per accogliere le cellule staminali normali. Ad oggi il trapianto di midollo, secondo i dati del registro internazionale, è un’opzione terapeutica curativa proponibile per i pazienti di età <14 anni che abbiano un donatore HLA identico: ciò limita i pazienti idonei a circa il 25% della totalità (Baronciani *et al.*, 2016). Pertanto, nonostante il miglioramento in termini di sopravvivenza ottenuto negli ultimi vent’anni, il peso della terapia convenzionale e la presenza di co-morbidità (cardiopatía, epatopatía, endocrinopatía) rappresentano a tutt’oggi un problema clinico importante, da cui la necessità di ricercare nuovi approcci terapeutici.

## 2. NUOVE TERAPIE DELLA BETA-TALASSEMIA

I potenziali bersagli terapeutici della talassemia sono rappresentati nella Fig. 1 (Cappellini e Motta, 2017) e possono essere di tipo molecolare o farmacologico.

### 2.1. Terapia molecolare

Le modalità terapeutiche molecolari possono prevedere l’aggiunta del gene beta normale alle cellule staminali del paziente stesso (*gene addition*) o la manipolazione dei geni che controllano la produzione della Hb sempre nelle cellule staminali del paziente (*genome editing*). In entrambi i casi le cellule staminali emopoietiche del paziente vengono prelevate dal midollo osseo e inviate al laboratorio per l’adeguata preparazione. L’approccio di *gene addition* richiede l’utilizzo di un veicolo virale per introdurre il gene beta normale nelle cellule staminali. Dopo vari tentativi, la scelta è ricaduta sui *lentivirus* per maggior efficacia di integrazione, pur mantenendo il possibile rischio di sviluppo di patologie neoplastiche a causa di errata integrazione. EMA aveva approvato la terapia genica (Zynteglo) per le forme severe di beta-talassemia nel 2021, ma successivamente il brevetto è stato ritirato dall’azienda farmaceutica (nel 2022) e attualmente è approvato solo da FDA.

L’approccio di *genome editing* si basa sulla tecnica CRISPR/Cas9 e mira a modificare il gene BCL11A che fisiologicamente sopprime la produzione di HbF nel momento del passaggio dalla vita fetale alla vita adulta. Poiché è

noto dalla letteratura che mantenendo attiva la produzione di HbF in un soggetto talassemico si può correggere il fenotipo clinico, l'obiettivo di questo approccio terapeutico è quello di ripristinare la produzione di HbF per compensare l'incapacità di produrre HbA. Questo approccio (Exa-cel), sulla base dei *trials* clinici sia nella talassemia che nella SCD ha dato risultati estremamente positivi rendendo i pazienti talassemici trasfusione indipendenti dopo l'infusione delle cellule staminali manipolate e privi di crisi occlusive i pazienti con SCD: Exa-cel è stato approvato da EMA e FDA ed è attualmente in approvazione da parte delle commissioni regolatorie nazionali (Scaramellini *et al.*, 2025) (Fig. 2).

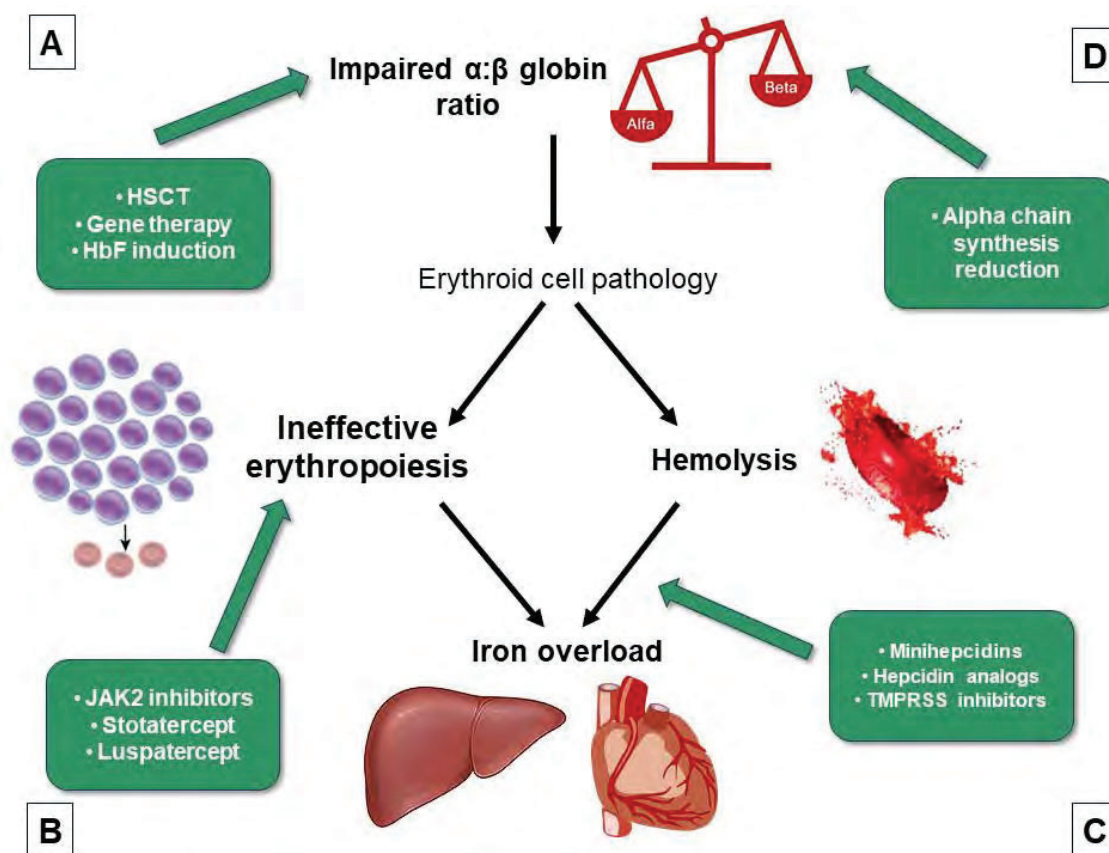


Fig. 1 – Nuovi approcci terapeutici per le beta talassemia trasfusione dipendenti. Immagine modificata da: Cappellini e Motta (2017).



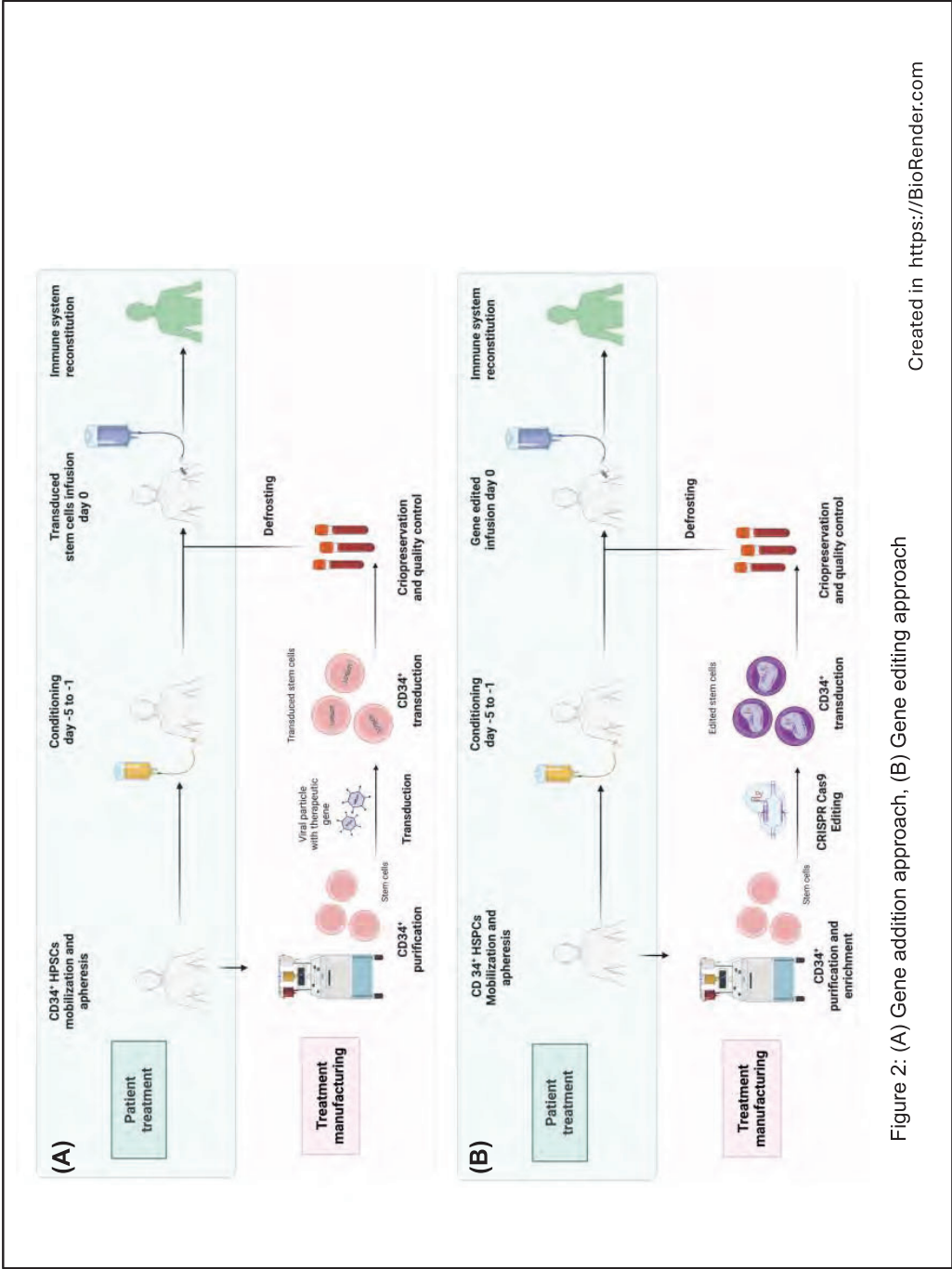


Figure 2: (A) Gene addition approach, (B) Gene editing approach

*Fig. 2 – Approccio molecolare di gene therapy e genome editing per le beta talassemie trasfusioni dipendenti. Immagine creata dall'autrice.*

## 2.2. Terapia farmacologica

Come indicato nella Fig. 1 tra i meccanismi fisiopatologici delle sindromi talassemiche ci sono diversi potenziali bersagli farmacologici quali l'eritropoiesi inefficace (B), il metabolismo del globulo rosso o l'omeostasi del ferro (C). Il farmaco oggi approvato sia da EMA che FDA per trattare l'anemia da eritropoiesi inefficace, nelle forme di talassemia severa è Luspatercept. Si tratta di un fattore di maturazione eritroide che neutralizza alcuni ligandi della famiglia dei *beta growth factors*, inibendo così una via di controllo dell'eritropoiesi e promuovendo la maturazione dei globuli rossi. Non è una terapia curativa, ma riduce significativamente il fabbisogno trasfusionale (>33% rispetto al basale) come dimostrato dagli studi di fase 3 e da ormai una quantità di dati a lungo termine dopo la registrazione (Cappellini *et al.*, 2020). Il farmaco viene somministrato sottocute ogni 21 giorni

Luspatercept è oggi disponibile per la terapia dell'anemia, sia in TDT che in NTDT. Ovviamente risultati a lungo termine consentiranno di valutare quanto la risposta sia duratura e quali siano i pazienti che meglio rispondono (Cappellini *et al.*, 2025; Panzieri *et al.*, 2024).

Un'altra possibilità per ridurre il fabbisogno trasfusionale e incrementare l'Hb nelle talassemie si è dimostrato essere il miglioramento dello stato metabolico del globulo rosso talassemico. Ciò è stato ottenuto con un farmaco (Mitapivat) già approvato come induttore di piruvato chinasi (PK) nei pazienti affetti da *deficit* di PK. Mitapivat, attivando PK, attiva la via glicolitica aumentando la produzione di ATP che fornisce energia al globulo rosso. Il globulo rosso talassemico è costantemente esposto a stress ossidativo e di conseguenza a emolisi e morte precoce. Migliorando lo stato energetico il GR sopravvive più a lungo come è stato dimostrato negli studi clinici (Energize ed Energize-T) nelle forme di TDT con riduzione del fabbisogno trasfusionale >50% rispetto al basale e nelle NTDT con aumento di Hb >1.5gr/dl. Mitapivat è attualmente alla valutazione delle autorità regolatorie EMA e FDA (Hadjro *et al.*, 2025; Musallam *et al.*, 2022).

Sono stati considerati altri possibili interventi terapeutici modulando l'omeostasi del ferro attraverso il controllo dell'epcidina che è il regolatore chiave della distribuzione del ferro nell'organismo, ma ad oggi gli studi clinici iniziati sono stati interrotti per mancanza di efficacia.

## CONCLUSIONI

Numerosi progressi sono stati ottenuti negli ultimi vent'anni con la terapia convenzionale delle sindromi talassemiche che si sono tradotti in un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti talassemici sia TDT che NTDT. In Italia oggi la sopravvivenza media di tali pazienti supera 40 anni, tuttavia, la qualità di vita rimane inficiata dalla terapia trasfusionale, dalla terapia ferro chelante e dalle comorbidità legate alla malattia stessa. È auspicabile pertanto che in un prossimo futuro siano disponibili terapie innovative, alternative alla terapia convenzionale. In tal senso, sono in corso studi clinici con nuovi approcci terapeutici molecolari o farmacologici alcuni dei quali hanno già ottenuto l'approvazione.

## BIBLIOGRAFIA

- Baronciani D., Angelucci E., Potschger U., Gaziev J., Yesilipek A., Zecca M. *et al.* (2016). *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. In: «Bone Marrow Transplant», 51(4): 536-541.
- Cappellini M.D. and Motta I. (2017). *New therapeutic targets in transfusion-dependent thalassemia*. In: «Hematology Am Soc hematology Educ Program».
- Cappellini M.D., Viprakasit V., Georgiev P. *et al.* (2025). *Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia (BELIEVE): final results from a phase 3 randomized trial*. In: «Lancet Haematol», 12(3): e180-e189.
- Cappellini M.D., Viprakasit V., Taher A.T. *et al.* (2020). *A phase 3 trial of Luspatercept in patients with transfusion dependent beta-thalassemia*. In: «N Engl J Med», 382: 12319-1231.
- Hadroj M.H., Klim J., Charbel N. and Taher A. (2025). *Mitapivat: a step forward across different hemolytic diseases*. In: «Expert Opin Emerg Drug», 29:1-3.
- Harteveld C.L., Achour A., Arkesteijn S.J.G., Ter Huurne J., Verschuren M., Bhagwandien-Bisoen S. *et al.* (2022). *The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics*. In: «Int J Lab Hematol», 44 (Suppl 1): 28-36.
- Musallam K.M., Cappellini M.D., Porter J.B. *et al.* (2025). *TIF guidelines for the management of transfusion-dependent beta thalassemia*. In: «Hemasphere», 9(3): e70095.
- Musallam K.M., Taher A.T. and Cappellini M.D. (2022). *Right in time: Mitapivat for the treatment of anemia in  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia*. In: «Cell Rep med», 3(10): 100790.



- Panzieri D.L., Consonni D., Scaramellini N. *et al.* (2024). *Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia*. In: «Am J Hematol», 99(12): 2395-2398.
- Scaramellini N., Panzieri D.L. and Cappellini M.D. (2025). *Gene therapy for sickle cell disease and thalassemia*. In: «Curr Opin Hematol», 1, 32: 120-129.
- Taher A.T., Musallam K.M. and Cappellini M.D. (2021).  *$\beta$ -Thalassemias*. In: «N Engl J Med», 384(8): 727-743.
- Taher A.T., Weatherall D.J. and Cappellini M.D. (2018). *Thalassemia*. In: «Lancet», 391: 155-167.
- Thomas E.D., Buckner C.D., Sanders J.E. *et al.* (1982). *Marrow transplantation for thalassemia*. In: «Lancet» 2: 227-229.