



“Quali opportunità di trattamento per il paziente affetto da ematologia Drepanocitosi e Talassemia: focus e nuove prospettive”

Roberta Baldini / Alessia Margherita

UO Oncoematologica Trapianti, Terapie Cellulari e Geniche “Ospedale Pediatrico Bambino Gesù” Roma



**CONGRESSO
INFERMIERISTICO
AIEOP**

ROMA, 23-24 Settembre 2025

CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

DREPANOCITOSI

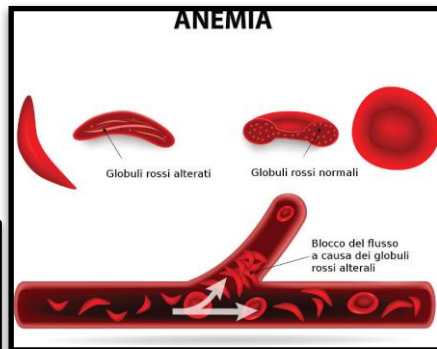
E'una malattia ereditaria autosomica caratterizzata da anemia cronica, crisi intermittenti ed imprevedibili di occlusione vascolare dolorosa e maggiore suscettibilità alle infezioni. Gli eventi intercorrenti possono essere molto gravi e potenzialmente mortali.



causata da un difetto dell'emoglobina, una variante strutturale, nota come emoglobina S. Le cellule assumono la forma di falce sono rigide e hanno difficoltà a passare attraverso i piccoli vasi sanguigni, dove possono incastrarsi e ostruire il flusso sanguigno

Tali eventi possono essere abbastanza gravi da danneggiare i tessuti di articolazioni, milza, reni, e di fatto tutti gli organi vitali, cervello compreso.

Inoltre, poiché questi globuli rossi alterati (drepanociti o cellule falciformi) non sopravvivono nella circolazione quanto le cellule normali, ma vengono continuamente distrutti. Ciò fa sì che i pazienti soffrano di un certo livello di anemia, che può diventare grave in determinate circostanze e rendere necessarie le trasfusioni di sangue. Essendo una malattia cronica, la drepanocitosi richiede un trattamento in centri specializzati, finalizzato alla prevenzione e alla gestione delle complicanze, compresa la prevenzione delle infezioni mediante vaccinazioni e la gestione del dolore, che può essere così acuto da esigere il ricovero

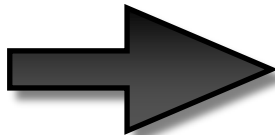


Le principali manifestazioni cliniche della malattia sono:

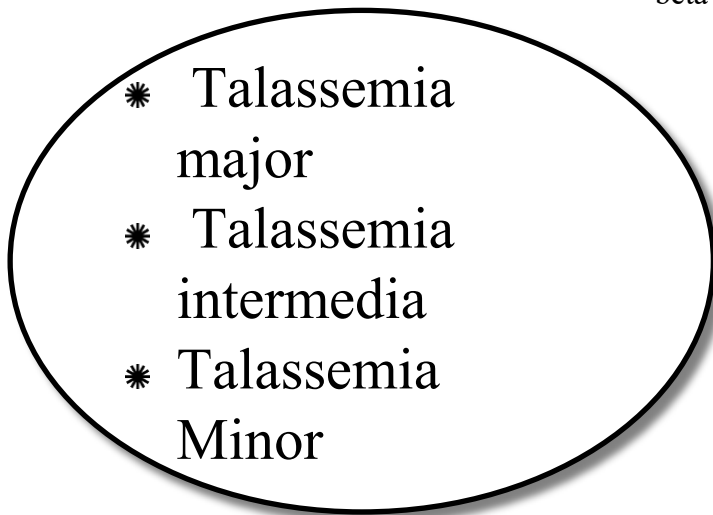
- ✦ **CRISI DOLOROSE VASO-OCCLUSIVE:** crisi di dolore intenso con conseguente infiammazione e talvolta infezione; nei bambini più piccoli queste crisi possono causare tumefazione delle dita delle mani e dei piedi (dattiliti).
- ✦ **INFEZIONI:** osteomieliti, ascessi, germi capsulati (cioè Meningococco, Pneumococco ed Haemophilus Influenzae). È pertanto molto importante eseguire le vaccinazioni raccomandate.
- ✦ **ANEMIA ACUTA/CRONICA**
- ✦ **SINDROME TORACICA ACUTA**
- ✦ **SEQUESTRO SPLENICO:** evento acuto in cui le cellule del sangue vengono transitoriamente sequestrate dalla milza (più raramente dal fegato) con addominalgia e calo significativo delle conte periferiche (non solo dei globuli rossi ma anche delle piastrine e dei globuli bianchi), può associarsi a febbre e tende a ripresentarsi, cioè a manifestarsi ripetutamente.
- ✦ **EVENTI CEREBRALI ACUTI**(ictus) e cronici (microischemie): i drepanociti a livello cerebrale possono portare a eventi drammatici di mancata perfusione ed ossigenazione con danni cerebrali permanenti. Possono manifestarsi con cefalea molto intensa e comparsa di sintomi neurologici (alterata visione, difficoltà a mantenere la stazione eretta, a parlare, a pensare etc.). L'esame periodico del Doppler Transcranico, da eseguirsi annualmente a partire dai due anni di vita.
- ✦ **OSTEONECROSI:** necrosi dell'osso che non viene adeguatamente vascolarizzato a causa delle crisi vascolari falcemiche. Può portare a edema e deformazione dell'osso con dolore e deformità permanenti che richiedono un trattamento chirurgico;
- ✦ **PRIAPISMO:** penienoedema, tumefazione e dolore del pene.
- ✦ **TROMBOSI VASCOLARI**

TALASSEMIA

E' gruppo di malattie ereditarie del sangue caratterizzate da una ridotta o assente produzione di emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno nei globuli rossi. Deriva da mutazioni genetiche che colpiscono la sintesi delle catene di emoglobina e può portare a diverse forme.



- * **Alfa talassemia** si verifica quando uno o più geni correlati alla proteina alfa-globina mancano o presentano mutazioni.
- * **Beta talassemia** si verifica quando difetti genetici simili influenzano la produzione della proteina beta-globina.



Esistono forme di talassemia trasfusione-dipendenti (TDT) e non trasfusione-dipendenti (NTDT)

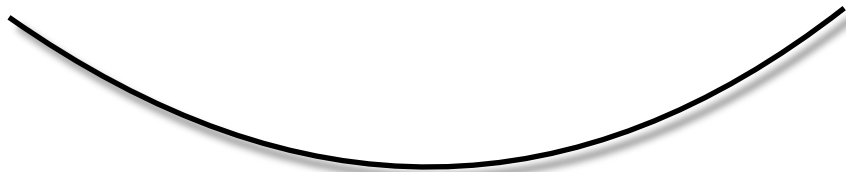
TRATTAMENTO

Per la Drepanocitosi:

1. Vaccinazioni
2. Profilassi antibiotica preventiva
3. Idrossiurea
4. Trasfusioni di sangue

Per la Talassemia:

1. Trasfusioni di sangue
2. Terapia ferrochelante



**TRAPIANTO DI MIDOLLO O CELLULE STAMINALI
E
TERAPIA GENICA**



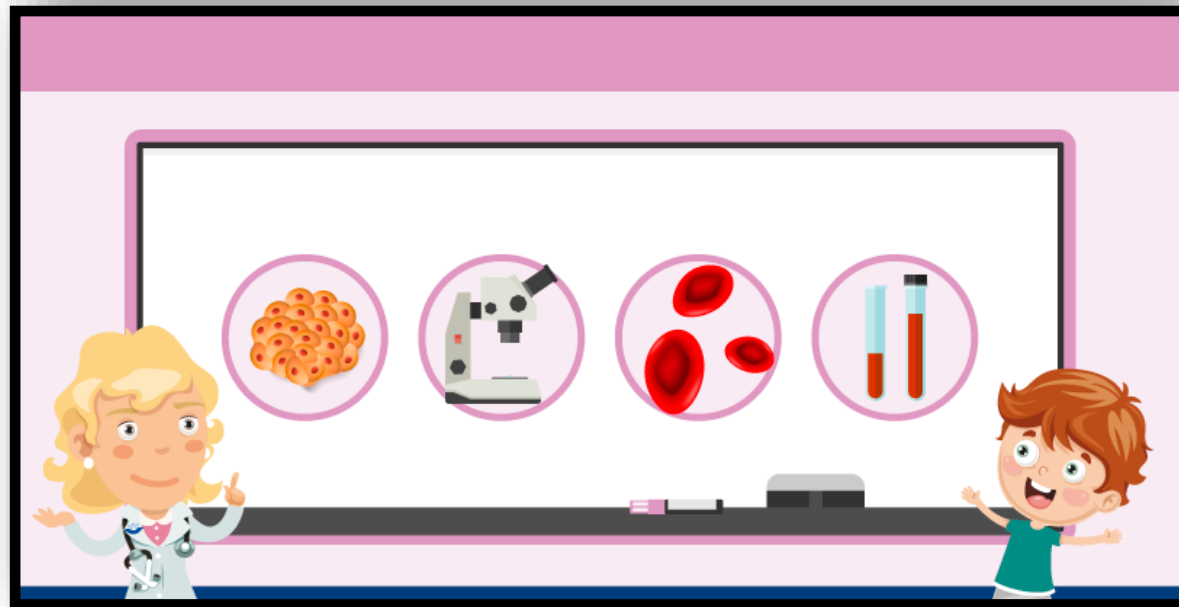
HSCT



TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI
EMATOPOIETICHE DA DONATORE FAMILIARE
COMPATIBILE HLA

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE
DA DONATORE NON CORRELATO CON COMPATIBILITÀ
HLA (MUD)





TMO

Sibling

16aa

GVHD/VOD

Qualità di vita

Principali complicanze post HSCT

INFEZIONI BATTERICHE, FUNGINE E VIRALI

Il regime di condizionamento pre-trapianto rende il paziente immunocompromesso, privandolo dei globuli bianchi e aumentando il rischio di infezioni da germi che possono essere già presenti nel corpo o acquisiti durante il trattamento.

RIGETTO

Rischio di mortalità 5-10%
Tossicità
Sterilità

GVHD

(Graft-Versus-Host Disease)

Una reazione immunologica in cui le cellule immunitarie del donatore attaccano i tessuti del ricevente perché li percepiscono come "estranei".

Acuta

(Entro i primi 100 giorni dal trapianto)

Cronica

-cute
-tratto gastrointestinale
-fegato

Grado 1 (lieve)

Grado 2 (moderato)

Grado 3 (grave)

Grado 4 (mortalità)

VOD

(MALATTIA VENO OCCLUSIVA EPATICA)

Sintomi:

-ittero
-epatomegalia
-ascite
-aumento di peso
-addominalgia

> probabilità in paziente affetti da anemia falciforme

Evoluzione dell'aspettativa di vita:

- ✓ Anni '80: L'aspettativa di vita non superava i 25 anni.
- ✓ Anni 2010: L'età media dei pazienti era circa 39 anni, con un aumento di 10 anni in una decade, e l'aspettativa di vita raggiungeva i 40-50 anni.
- ✓ Oggi: Si parla di "prognosi aperta" per la talassemia, indicando che l'aspettativa di vita è notevolmente migliorata.

Fattori che hanno portato a questo miglioramento:

- ✓ Trasfusioni regolari
- ✓ Chelazione del ferro: Per prevenire e trattare il sovraccarico di ferro, un effetto collaterale delle trasfusioni.
- ✓ Migliore gestione delle complicazioni: Le terapie sono diventate più efficaci nel gestire i problemi correlati alla malattia e alle cure.
- ✓ Trapianto di midollo osseo: una terapia risolutiva per le forme più gravi.

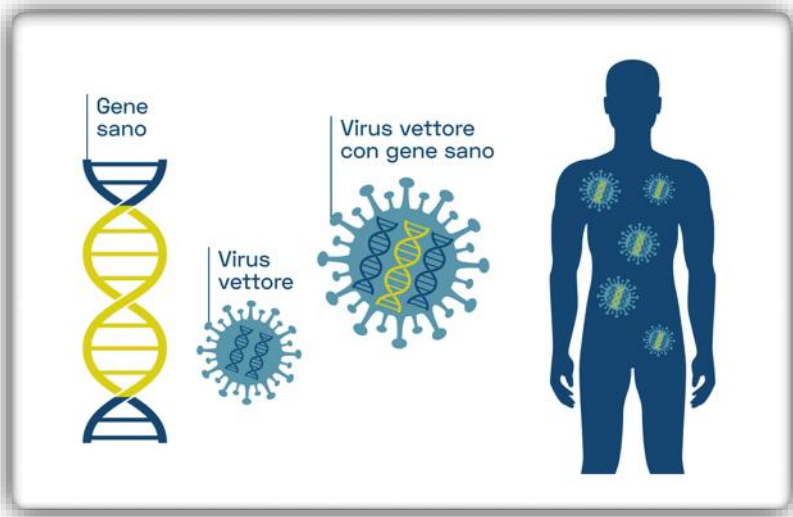
Impatto sulla vita dei pazienti:

- ✓ **Qualità della vita: I pazienti con terapie adeguate hanno una buona qualità della vita.**
- ✓ **Autonomia: Possono studiare, lavorare e avere una famiglia.**

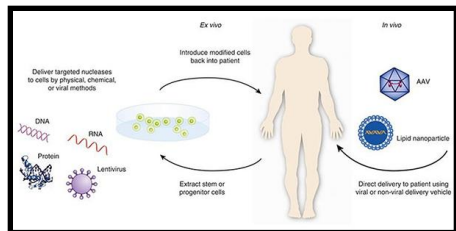
COS'E' LA GENE-THERAPY?

La terapia genica è un approccio medico innovativo che mira a trattare le malattie intervenendo sulle loro cause genetiche, sostituendo o modificando geni difettosi per produrre proteine sane e correggere le funzioni cellulari. Può agire sia direttamente nel corpo del paziente (**in vivo**), sia prelevando e modificando le cellule del paziente in laboratorio e poi reintroducendole (**ex vivo**).

Il mezzo di trasporto in grado di far arrivare a destinazione il materiale genetico “**corretto**”: in molti casi si tratta di virus che vengono manipolati ad arte e resi innocui oltre che capaci di ospitare e trasportare il DNA di interesse fino alla cellula bersaglio. Alcuni virus utilizzati per la terapia genica (per esempio i retrovirus) integrano il proprio materiale genetico – incluso il gene “corretto” – in quello della cellula umana, mentre altri (adenovirus) fanno arrivare il proprio DNA nel nucleo della cellula, ma senza integrarlo con quello umano.



QUANTI TIPI DI GENE-THERAPY ESISTONO?



Esistono diversi tipi di prodotti per la terapia genica, tra cui:

- **DNA plasmidico**: molecole di DNA circolare possono essere geneticamente modificate per trasportare geni terapeutici nelle cellule umane.
- **Vettori virali**: i virus hanno la capacità naturale di trasportare materiale genetico nelle cellule, e pertanto alcuni prodotti per la terapia genica derivano da virus. Una volta modificati per rimuovere la loro capacità di causare malattie infettive, i virus modificati possono essere utilizzati come vettori (veicoli) per trasportare geni terapeutici nelle cellule umane.
- **Vettori batterici**: i batteri possono essere modificati per impedire loro di causare malattie infettive e quindi utilizzati come vettori (veicoli) per trasportare geni terapeutici nei tessuti umani.
- **Tecnologia di editing genetico umano**: gli obiettivi dell'editing genetico sono la distruzione dei geni dannosi o la riparazione dei geni mutati.
- **Prodotti per la terapia genica cellulare derivati dal paziente**: le cellule vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente (spesso utilizzando un vettore virale) e quindi reinfuse nel paziente.

IN PARTICOLARE:

L'**editing del genoma** con il sistema **CRISPR-Cas9** è una tecnologia innovativa che valse il Nobel per la Chimica nel 2020 alle scienziate Emmanuelle Charpentier e Jennifer A. Doudna. Funziona come un “**correttore**” del DNA ad altissima precisione.

Il metodo si basa sull’impiego della **proteina Cas9**, una sorta di forbice molecolare che viene programmata per tagliare o modificare specifiche sequenze del DNA di una cellula, potendo così portare – potenzialmente – alla correzione di varie malattie.

CRISPR-Cas9 è un complesso di molecole biologiche formato da frammenti di RNA (acido ribonucleico) e da proteine: il segmento di RNA è la bussola che indica il bersaglio da colpire, la proteina Cas9 esegue il taglio o la modifica. Le cellule prelevate dalla persona malata vengono “corrette” in laboratorio con questo approccio, poi vengono infuse nell’organismo dove si riproducono al posto di quelle difettose.

Drepanocitosi

Alterazione nella
struttura delle
catene beta



Talassemia

Assenza o ridotta
produzione di
catene beta

TRAIL CLINICI



Trail di fase 1 / 2

Si basa sull'osservazione di un gene, che si chiama BCL11A.



Catene alfa-beta ma da catene alfa-gamma



Sono stati trattati nel nostro centro circa 20 pz affetti da Talassemia e anemia falciforme con risultati ad oggi positivi.



I°STEP

Arruolamento a Trail clinico secondo requisiti specifici

FASE 01



- Esami ematici di screening
- Esami radiologici
- Inserzione cvc
- Consensi informati
- Anamnesi

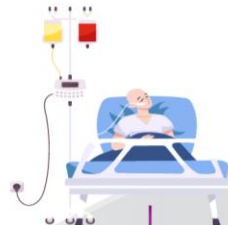
Crioconservazione

FASE 02



Stimolazione con G-CSF, Plerixafo
RACCOLTA cell-stems
(Prevista 1-3 mesi)

FASE 03



Condizionamento
e
Infusione

FASE 04



- Attento monitoraggio clinico
- Ripresa ematologica

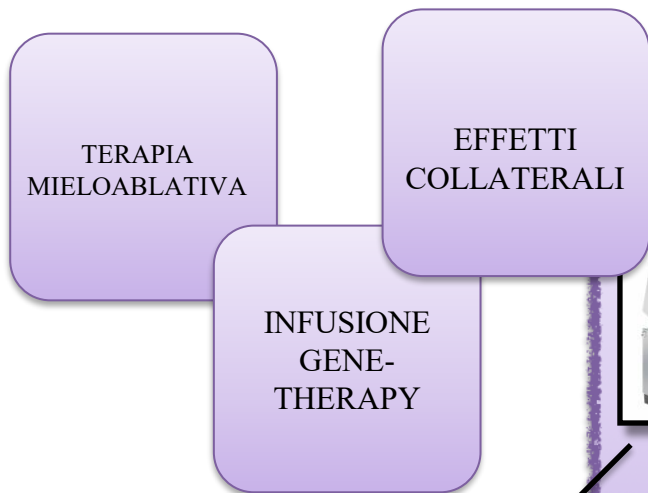
Complicanze



FOLLOW-UP
(2-15aa)

FASE 03-04:

La più delicate ed **IMPORTANTE** , comprende in se vari aspetti:

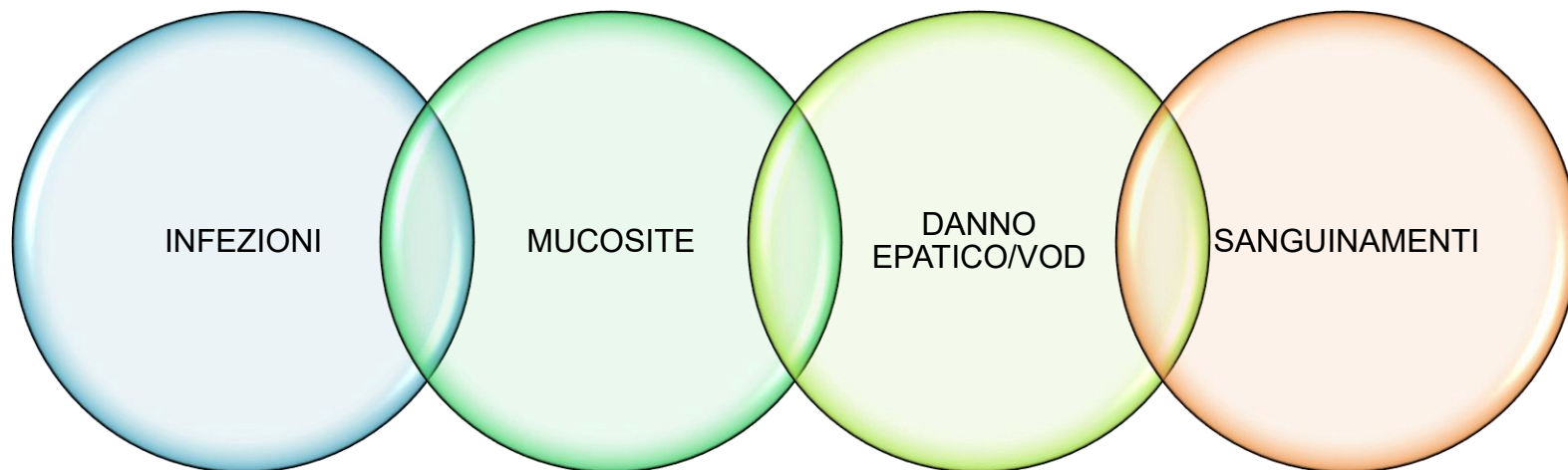


- Febbre
- Rash
- Nausea
- Dispnea
- Alterazione stato neurologico



La terapia genica è un prodotto autologo e dev'essere somministrato SOLO al ricevente previsto

COMPLICANZE





- ☑ Vita senza trasfusione
- ☑ Danno d'organo d'accumulo
- ☑ Crisi dolorose
- ☑ Esiti cerebrali o polmonari

- ☑ Alto costo terapia genica
- ☑ Terapia mieloablattiva a lungo termine
- ☑ Sterilità e probabile tumore secondario
- ☑ Reazioni
- ☑ Effetto



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

