

# Introduzione

Le talassemie sono un gruppo di malattie ereditarie del sangue il cui sintomo principale è l'anemia. Se non curate con trasfusioni periodiche, le forme più gravi di talassemia portano a morte entro i primissimi anni di vita. Nel loro insieme le talassemie rappresentano il più diffuso disturbo monogenico, cioè causato da un singolo gene. Circa il 3% della popolazione mondiale è portatore di geni talassemici. Questi ovviamente non sono malati, ma quando due portatori fanno figli, c'è una possibilità su quattro che nasca un bambino affetto da talassemia grave. Si stima che ogni anno a livello mondiale nascano circa 60.000 bambini affetti da talassemia grave. Il 4% di questi non raggiunge i cinque anni di vita. Oltre 100.000 persone sono sottoposte a trasfusioni regolari. Di questi pazienti almeno 3000 muoiono annualmente entro i vent'anni per sovraccarico di ferro nel sangue, uno degli effetti collaterali più pericolosi del regime trasfusionale non supportato da terapie farmacologiche che riducono la presenza e la tossicità del ferro libero.

Le talassemie rappresentano così un insieme di disturbi che ha e ha avuto un impatto sociale e sanitario assai elevato, in particolare nelle regioni del mondo dove si concentra la sua diffusione, come il bacino Mediterraneo e il sud est asiatico. In alcune parti di queste aree, come ad esempio in Sardegna e nel delta del Po, si può registrare la presenza di circa il 20% di individui portatori di geni talassemici, frequenze che arrivano addirittura al 30% in certe zone della Thailandia, del Laos, del Vietnam e delle Filippine.

La rilevanza medica e sociale delle talassemie non sembra tuttavia corrispondere al suo rilievo storiografico. Se si eccettuano alcune pubblicazioni di David Weatherall e alcuni miei articoli<sup>1</sup>, non si trovano in

<sup>1</sup> Cfr. D.J. Weatherall, *Thalassaemia. The biography*, Oxford University Press, Oxford, New York 2010; D.J. Weatherall, *Toward an understanding of the molecular biology of some common inherited anemias: the story of thalassaemia*. In: *Blood, Pure and Eloquent*, M.M.

letteratura altri lavori in cui la storia medica e scientifica delle talassemie venga ricostruita e raccontata in modo sistematico. È una lacuna storiografica assai grave, in particolare per la ricerca storica. L'Italia è stata una delle nazioni che più hanno contribuito allo sviluppo degli studi e della cura delle talassemie, quella in cui è stato anche più sensibile l'impatto sociale di queste condizioni, lo stato in cui per la prima volta al mondo si sono sperimentati e attuati programmi di screening genetico e prevenzione su scala nazionale. La prima e unica monografia sulla storia delle talassemie in Italia è uscita solo nel 2002, scritta da Ida Bianco<sup>2</sup>, assieme al marito Ezio Silvestroni, come vedremo, due protagonisti assoluti della storia medica e scientifica delle talassemie.

La carente esplorazione della storia delle talassemie diventa ancor più inesplicabile se si pensa che questi disturbi genetici sono stati le prime malattie a venire indagate e descritte con le tecniche e i concetti della biologia molecolare, avviando di fatto l'era della medicina molecolare.

In questo senso, l'evoluzione delle ricerche e gli sviluppi delle conoscenze sulle talassemie rappresentano un caso di studio esemplare anche per la filosofia della medicina e delle scienze biomediche, in particolare per la comprensione dei metodi di spiegazione delle malattie, di caratterizzazione e classificazione degli stati patologici e di come questi si siano evoluti nell'ultimo secolo, uscendo dalla dimensione clinica per aprirsi al livello molecolare.

Gli studi sulle talassemie hanno inoltre documentato per la prima

Wintrobe (a cura di), McGraw-Hill, New York 1980, pp. 373-414; D.J. Weatherall, *Thalassaemia: the long road from bedside to genome*, «Nature Reviews Genetics», 5 (2004), pp. 1-7; D.J. Weatherall, J.B. Clegg, J.B. *The thalassaemia syndromes*, Blackwell Science, Oxford 2001 (si veda il capitolo 1 "Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias, pp. 3-62). Per i miei articoli si vedano tra gli altri: S. Canali, *La prevenzione dell'anemia mediterranea in Italia prima della diagnosi prenatale: questioni e insegnamenti*, «Arco di Giano», 71 (2012), pp. 43-61; S. Canali, *Researches on thalassaemia and malaria in Italy and the origins of "Haldane hypothesis"*, «Medicina nei Secoli», 20 (2008), 3, pp. 827-846; S. Canali, G. Corbellini, *Clinical, Epidemiological and Genetic Investigations on Thalassaemia and Malaria in Italy*, in Dronamraju e Arese (a cura di), *Malaria: genetics and therapeutics aspects*, Springer, New York 2006, pp. 56-80; S. Canali, *From splenic anemia in infancy to Microcytchemia. The italian contribution to the description of the genetic bases of thalassaemia*, «Medicina nei secoli», 17 (2005), 1, pp. 161-179; S. Canali, G. Corbellini, *Lessons from anti-thalassaemia campaigns in Italy, before prenatal diagnosis*, «Medicina nei secoli», 15 (2003), 1, pp. 739-771.

<sup>2</sup> I. Bianco, *Storia della microcitemia in Italia. Pagine di scienza e di vita*, Fioriti editore, Roma 2002.

volta nell'uomo un polimorfismo bilanciato vale a dire il mantenimento di più di un allele, cioè di diverse forme di uno stesso gene, anche potenzialmente sfavorevoli, come effetto di un vantaggio per i portatori. Le osservazioni fatte in Italia a partire dalla seconda guerra mondiale sulla corrispondenza tra aree di diffusione della malaria e zone di incidenza delle talassemie hanno portato alla dimostrazione che i geni talassemici conferiscono una maggiore resistenza alla malaria, fatto che spiega il mantenimento di questi tratti ereditari potenzialmente letali nelle popolazioni delle aree malariche.

Per questa ragione, la storia delle ricerche sulle talassemie illustra in maniera perspicua l'emergere di interazioni teoriche sempre più intense tra la medicina, la biologia evuzionistica, la genetica e la biologia molecolare, esemplificandone le novità concettuali e i caratteri problematici. La singolare convergenza tra settori disciplinari diversi e l'elevata risoluzione con cui si sono indagate e si stanno indagando le talassemie rappresenta uno dei capitoli fondamentali alla base dei tentativi di ridefinizione della logica della medicina: soprattutto per l'elaborazione dei modelli teorici della medicina genetica e della caratterizzazione in termini molecolari della medicina evuzionistica.

Le acquisizioni sul fronte della biologia molecolare delle talassemie, inoltre, hanno via via delineato una visione maggiormente sofisticata dei disturbi genetici la quale in prospettiva prefigura un modello di spiegazione delle malattie più fine e articolato. La discriminazione sempre più minuta di manifestazioni cliniche diverse, il loro carattere singolare e la caratterizzazione molecolare dei sintomi e dei segni associati alle alterazioni molecolari delle talassemie hanno indicato che in questi disturbi monogenici sono in gioco numerosi fattori interconnessi e diversi livelli causali, che vanno dalla dimensione puntiforme a livello dei nucleotidi, le unità di base del DNA, alla relazione tra geni diversi e tra diversi sistemi metabolici e fisiologici, dalla storia evolutiva alle dinamiche popolazionali, sino ai fattori di tipo ecologico, etologico e culturale. In questo caso, la dissezione delle basi molecolari di uno dei più semplici disturbi monogenici ha dimostrato conclusivamente la complessità e il carattere circolare e denso di retroazioni della relazione causale tra condizioni patologiche e genoma.

Le campagne di prevenzione contro le talassemie costituiscono infine i primi esempi di programmi di prevenzione per una malattia ereditaria basati su informazione, screening, diagnosi prenatale e consulenza genetica. Sin dagli scorsi anni Cinquanta, in Italia, la loro messa a punto e successiva attuazione hanno sollevato numerose questioni

scientifiche, in merito alla loro efficacia, alle metodologie di realizzazione, alla misurazione dei loro effetti, alle modalità con cui intercettare i portatori o diffondere l'informazione o ancora erogare la consulenza genetica. Ma sono state soprattutto le controversie etiche a occupare il centro del dibattito sui programmi di prevenzione delle talassemie, particolarmente dopo l'introduzione della diagnosi sul feto e la disponibilità dell'eventuale scelta dell'aborto selettivo. I dibattiti sulle diverse strategie, le controversie, le vicende, ma anche la grande disponibilità dei dati raccolti sui vari programmi di prevenzione sviluppati nel nostro paese ormai nell'arco di circa mezzo secolo contengono numerosi insegnamenti e a mio avviso rappresentano oggi un termine di riferimento imprescindibile per la progettazione delle attività di prevenzione per tutti i disturbi genetici. Anche solo per questo, la ricostruzione e l'analisi della storia della ricerca biomedica sulle talassemie meriterebbe ben altro interesse e considerazione.

Devo a Gilberto Corbellini il consiglio e la sollecitazione ad avviare ricerche in questo campo e alla nostra collaborazione parte della sostanza di questo libro. Lo ringrazio di cuore per avermi fatto scoprire un campo di indagine tanto affascinante quanto inesplorato.

Ringrazio Alessandro Pagnini per il costante stimolo e l'incitamento a condensare finalmente le mie ricerche in una monografia.

Mi piace considerare quest'opera un modo per ricordare Ida Bianco. Le sono debitore per la formidabile passione con cui ha promosso questa ricerca, per i suoi innumerevoli consigli, per avermi messo a completa disposizione la sua memoria, le sue carte personali e la letteratura sul tema che aveva accumulato in circa sessant'anni di ricerca e attività clinica, in pratica la storia di una vita e ciò che aveva tra le cose più care. Scritto da me, questo libro è anche un'altra sua opera.