

# NOTIZIARIO

## FANCONI



Guido Fanconi

N.11 ANNO VI, Luglio 1996

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SULL'ANEMIA DI FANCONI AIRFA  
via Francesco Saverio Correr, 250 - 80135 NAPOLI - Tel.: 0337-860250 Fax: 081-5443784

## NUOVI IMPEGNI DELL'AIRFA OLTRE L'ANEMIA DI FANCONI

Napoli. Stanno accadendo fatti di grande importanza per la nostra comunità. Andando con ordine, questi fatti possono essere così riassunti:

1. L'AIRFA si è impegnata a contribuire ad un progetto della Dr.ssa Barbara Lindau-Shepard, ad Albany, USA (servizio in p. 2).

2. Stiamo lavorando su una nostra proposta di ricerca, da sottoporre alla Commissione Europea: questa proposta sarà focalizzata sullo studio dello stress ossidativo in diverse malattie congenite, tra cui l'anemia di Fanconi. Coordinatore del Progetto sarà il Prof. Claudio Franceschi, dell'Università di Modena. Per iniziare il lavoro di preparazione, abbiamo organizzato una riunione a Roma il 3 aprile, con la partecipazione di studiosi europei (Londra, Parigi, Valencia e Mosca) e italiani (Genova, Modena, Napoli, Pavia e Roma).

3. La nostra adesione alla Società Italiana Malattie Rare e Farmaci Orfani, annunciata nello scorso numero del Notiziario, è oggi una realtà, che ci pone in un contesto più ampio della nostra realtà precedente. In una recente riunione a Ranica, due di noi (D. Del Principe e G. Pagano) sono entrati nel Consiglio Direttivo della Società. Il Prof. Del Principe è stato eletto Vice-Presidente.

4. Le nostre proposte hanno sconfinato rispetto ai propositi originari, finalizzati alla sola anemia di Fanconi. Non si tratta di uno snaturamento della nostra fisionomia e dei nostri scopi, ma delle logiche conseguenze del nostro percorso. E' il caso di dire, ci siamo imbattuti in alcuni aspetti della patogenesi dell'anemia di Fanconi, che certamente riguardano altre condizioni congenite. Tra queste, dobbiamo considerare alcune forme caratterizzate, come l'anemia di Fanconi, da instabilità cromosomica, propensione alla trasformazione maligna ed all'invecchiamento, come ad esempio lo xeroderma pigmentosum, l'atassia telangectasia e, per motivi complessi ma documentati, la

sindrome di Down, cioè la più diffusa patologia congenita nella nostra specie. Le ricerche della Dr.ssa Lindau-Shepard e la proposta in preparazione del Prof. Franceschi saranno importanti per la nostra comunità Fanconi, ma potranno avere conseguenze anche su altre patologie. In questo, il nostro lavoro andrà oltre l'anemia di Fanconi.

E' dovuta una nota finale, a testimoniare il nostro contatto con la realtà. Siamo consapevoli che questi progetti possono anche fallire: presentare una proposta di ricerca è una scommessa che si può perdere per i più svariati motivi, scientifici e non. Proporre azioni congiunte ad altre associazioni si può scontrare con una serie di ostacoli di varia natura. Forse il nostro Notiziario deve censurare tutto ciò che non è un fatto acquisito? Ci resta questo dubbio, anche mentre scegliamo di comunicare ai lettori queste azioni dall'esito incerto. I lettori - e i fatti - ci diranno se abbiamo sbagliato.

\* \* \* \* \*

### L'EUFAR A NAPOLI

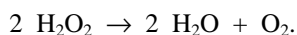
Quest'anno si terrà a Napoli, il 2 e 3 novembre, la riunione annuale dell'EUFAR (European Fanconi Anaemia Research), il Progetto sull'anemia di Fanconi sostenuto dalla Commissione Europea. La riunione avrà luogo presso l'Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale". Vi sono affese di importanti notizie a questo convegno: chi intende partecipare può mettersi in contatto con la Fondazione Pascale (Dr. Armando Tripodi, 081-5903471), o attraverso l'AIRFA.

## DA ALBANY UNA NUOVA IDEA: BARBARA LINDAU-SHEPARD

*I lettori del Notiziario Fanconi hanno trovato spesso riferimenti al danno ossidativo, connesso con la progressione dell'anemia di Fanconi (AF). Sarà opportuno riassumere alcuni concetti, per facilitare la comprensione. Questo vale anche per introdurre una importante novità che si è affacciata all'orizzonte delle attività dell'AIRFA. Questa novità è un progetto di ricerca presentato dalla Dr.ssa Barbara Lindau-Shepard, una ricercatrice che lavora ad Albany, New York.*

**Il danno ossidativo** viene definito come la conseguenza di un'eccessiva esposizione ad agenti ossidanti o di un difetto nella detossificazione di questi agenti. Il termine **“agenti ossidanti”** viene normalmente riferito a derivati dell'ossigeno ad elevata attività sulle strutture biologiche (acidi nucleici, proteine ecc.); essi vengono indicati abitualmente come **“specie reattive dell'ossigeno”** (abbreviati: **ROS**) e includono l'**acqua ossigenata** ( $H_2O_2$ ) e i **“radicali liberi** dell'ossigeno. In generale, le ROS svolgono alcuni “compiti” utili nel funzionamento della cellula, soprattutto nella difesa dai microrganismi ad opera, ad esempio, dell' $H_2O_2$  prodotta dai globuli bianchi. Purtroppo, la reattività dell'ossigeno attivo causa anche effetti avversi sullo stesso organismo che lo produce.

Infatti, il danno ossidativo è chiamato in causa in numerose patologie, tra cui il **cancro**, l'**invecchiamento** e l'**aterosclerosi**, in modo ben documentato. Nel caso dell'AF, il danno ossidativo trae svariate basi. In breve, sappiamo che la formazione di ROS è particolarmente esaltata nei globuli bianchi di pazienti AF e, in misura minore ma superiore ai soggetti di controllo, nei genitori e fratelli dei pazienti. In un recente lavoro, Degan e Coll. (1995) hanno evidenziato che l'eccessiva formazione di ROS si risolve in un danno ossidativo (misurato con uno specifico indicatore) nel DNA dei globuli bianchi. Altri autori (Takeuchi e Morimoto, 1993; Korkina e Coll., 1996) hanno verificato che questa tendenza delle cellule AF al danno ossidativo è legata, almeno in parte, a un deficit di **catalasi**, l'enzima che decompone l' $H_2O_2$  secondo la reazione:



Semplificando i termini della questione, possiamo riconoscere che, nell'AF, viene fissato un danno ossidativo al DNA e che questo può essere - almeno in parte - attribuito a un deficit di catalasi con conseguente “ristagno” di  $H_2O_2$ .

### **Il progetto Lindau-Shepard**

In un lavoro pubblicato nel 1993, Lindau-Shepard e Schaeffer riferivano di uno studio condotto su cellule di **topi privi di catalasi**. Queste cellule risultavano estremamente sensibili alla tossicità dell'  $H_2O_2$ , rispetto alle cellule di controllo (che,

esprimendo la catalasi, erano in grado di inattivare l' $H_2O_2$ ). Nelle cellule portatrici del deficit fu inserito un segmento di DNA (**“transfezione”**) che codificava per la catalasi umana: queste cellule **divennero quindi resistenti allo stress da  $H_2O_2$** .

La connessione tra questo lavoro e le possibili applicazioni alla ricerca sull'AF furono evidenziate da G. Pagano. In una intensa corrispondenza, fu discussa la prospettiva di applicare le stesse metodiche di transfezione su cellule di pazienti AF. Alla fine del 1995, fu presentata all'AIRFA una proposta di ricerca da parte della Lindau-Shepard; l'obiettivo fondamentale del progetto consiste nell'**indurre la resistenza delle cellule AF ad uno stress ossidativo** mediante transfezione di cDNA che codifichi per la catalasi (ed altri enzimi antiossidanti). La resistenza sarà misurata in base a tipiche manifestazioni dell'AF, cioè la tendenza alle rotture cromosomiche ed all'accumulo di danno ossidativo al DNA. E' prevista la partecipazione di due ricercatori italiani, Adriana Zatterale (Napoli) e Paolo Degan (Genova).

Un obiettivo del progetto è quello di realizzare un modello di **terapia genica “collaterale”**, definita cioè dalla transfezione non del gene primariamente coinvolto, ma di un gene che codifichi per un enzima in grado di rimuovere un prodotto tossico (in questo caso, la catalasi e l' $H_2O_2$ ).

Questa proposta di ricerca è stata sottoposta al Consiglio Direttivo dell'AIRFA, che ha deliberato di sostenere parzialmente il progetto, per un totale di 90.000.000 di lire in tre anni.

Subito dopo, la proposta è stata presentata dalla ricercatrice ai National Institutes of Health (NIH); i commenti, positivi, dei revisori lasciano prevedere che il progetto sarà finanziato dagli NIH, nel 1997.

E' necessario che Barbara Lindau-Shepard proceda nella sua ricerca con la massima speditezza. Un recente Direttivo dell'AIRFA ha stabilito di:

- a) ridistribuire il proprio contributo in un biennio, portando la quota 1996 da 30 a 45 milioni;
- b) promuovere la ricerca di joint ventures con altre associazioni cointeressate al tema del progetto (è stato rivolto un appello a 73 Associazioni Down);
- c) lanciare una campagna speciale di raccolta fondi presso i propri soci e benefattori.

Questo progetto rappresenta un “salto” per noi: innanzitutto, per l'impegno materiale senza precedenti per l'AIRFA, comunque una piccola organizzazione. Secondo, i commenti degli esperti degli NIH ci danno la onorevole prospettiva di ritrovarci quali “co-sponsor” di un progetto assieme a quella prestigiosa (e severa) istituzione. Terzo: il nostro impegno per i pazienti Fanconi si rifletterà in vantaggi di rilievo per le persone colpite da altre patologie congenite. Sono fatti per cui vale la pena di darci da fare, ancora e meglio.

# UN AIUTO AI BAMBINI FANCONI

## Una banca di sangue da cordone all'ospedale Rummo di Benevento

**Benevento**, 18 maggio. L'eccesso di casi Fanconi nel Sannio è stato focalizzato in un convegno organizzato dalla Provincia di Benevento, dall'Ospedale Rummo e dall'AIRFA. Scopo principale della riunione, la capillare informazione rivolta ai medici di base della provincia sannita sull'anemia di Fanconi.

Il benvenuto al convegno è stato dato dal Direttore Generale del Rummo, Dr. **Gianfranco Sanna**, e dall'Assessore alla Sanità della Provincia di Benevento, Dr. **Arnaldo Falato**. Gli interventi sono stati coordinati dal Direttore Sanitario, Dr. **Mario Sagiocco**.

La prima relazione è stata tenuta dal Prof. **Domenico Del Principe**, docente di pediatria all'Università di Tor Vergata a Roma, che ha descritto la storia naturale della malattia ed ha evidenziato tutta una serie di sintomi che possono indirizzare a un sospetto clinico e quindi ad identificare un paziente affetto dall'anemia di Fanconi. Da questo è venuto il richiamo del Dr. **Crescenzo Simone**, presidente provinciale della Società Italiana di Medicina Generale, sul ruolo del medico di base nel sollevare ipotesi ed una prima allerta per avviare il paziente a una diagnosi specialistica. Poichè la diagnosi della malattia deriva da un esame citogenetico (il test al DEB), la Dr.ssa **Adriana Zatterale**, dell'Ospedale "Elena d'Aosta" di Napoli ha riferito l'inquadramento della Fanconi tra le sindromi da instabilità cromosomica. La Dr.ssa Zatterale ha anche riferito i progressi del Registro Italiano Anemia di Fanconi, su cui è impegnata da diversi anni, con la collaborazione dell'AIRFA. E' emersa la distribuzione a "cluster" ("gruppi") della malattia, con due aree geografiche particolarmente colpite: la Campania (soprattutto il Sannio) e un'area in prossimità della foce del Po. I progressi della ricerca genetica sono stati il tema della relazione della Dr.ssa **Anna Savoia**, dell'Istituto "Casa Sollievo della Sofferenza" di S. Giovanni Rotondo (FG). La Dr.ssa Savoia, in collaborazione con diversi studiosi internazionali, partecipa al Progetto EUFAR che ha propositi ambiziosi, tra cui l'identificazione dei diversi geni Fanconi. Recentemente è stato localizzato il gene Fanconi A (presente nella quasi totalità dei pazienti italiani) e la Dr.ssa Savoia è all'opera per clonare (cioè definire la struttura) di questo gene. Queste caratteristiche molecolari ed epidemiologiche dell'AF in Italia sono state riferite in un recente lavoro (cui ha contribuito l'AIRFA), pubblicato da Savoia, Zatterale, Del Principe e Joenje su Human Genetics (97:599-603. 1996).

Altri aspetti, relativi alla patogenesi della malattia, sono stati esaminati dalla Prof.ssa **Ludmila G.**

**Korkina**, dell'Istituto di Ematologia Pediatrica di Mosca. In uno studio condotto in collaborazione con gli Istituti Tumori di Genova e Napoli, la Prof.ssa Korkina ha indagato per la prima volta delle alterazioni biochimiche nelle linee cellulari Fanconi (affette dai diversi geni, da A a E); i risultati sono stati particolarmente interessanti, confermando lo squilibrio nella chimica dell'ossigeno nell'AF, ma in misura diversa nei diversi gruppi (da A a E).

La relazione del Dr. **Abele Di Lonardo** (dell'Ospedale Rummo) ha trattato la terapia trasfusionale e di trapianto, sollevando l'ipotesi di utilizzare per l'autotrapianto il sangue da cordone ombelicale degli stessi pazienti. Il Dr. Di Lonardo ha riferito la notizia-clou della riunione: all'Ospedale Rummo si costituisce la prima banca di sangue da cordone ombelicale di etnia sannita, con particolare attenzione ai pazienti Fanconi intorno al Massiccio del Taburno (BN); si deve ricordare che la Provincia di Benevento è colpita in modo importante anche da varie forme di talassemia e certamente non mancano casi di leucemia: tutte patologie che potranno avvalersi della realizzazione della banca di sangue da cordone. Questa, per essere omogenea dal punto di vista etnico, potrà dare maggiori chances nella identificazione di donatori compatibili con i pazienti che hanno bisogno di trapianti di cellule emopoietiche. Questa realizzazione utilizza fondi assegnati dalla Regione Campania, e noi dell'AIRFA siamo particolarmente grati al Dr. Di Lonardo che ha ideato questa banca ed ai dirigenti del Rummo che l'hanno sostenuta e resa possibile.



## La Posta dei nostri lettori

*Caro Giovanni Pagano,  
sono ..., la tesista sull'Anemia di Fanconi. Sono stata molto contenta di averti conosciuto. Avevo già apprezzato la tua sensibilità leggendo la rivista.  
Mi dispiace di non poter fare una degna tesi. Il tempo che ho è poco, conosco pochissimo l'inglese; insomma non brillo certo come scienza.  
Sicuramente però nel mio umile lavoro mi porto in cuore tutti i diretti interessati (anche se non li conosco). Anch'io ho una mia storia personale di sofferenza e di piccole battaglie. Sono una paziente oncologica, o meglio, spero di esserlo stata.  
Puoi capire cosa significa per una ragazza che studia medicina scoprire di avere un linfoma di Hodgkin al IV stadio e, dopo 8 cicli di chemioterapia, trovarsi ad un controllo un carci-noma renale di 5 cm. Dopo la nefrectomia e la splenectomia ho sperimentato anche il*

trapianto di midollo osseo. Da 2 anni vivo con la speranza che tutto questo sia un ricordo.

Adesso il mio scopo è laurearmi al più presto perchè è stata dura riprendere a studiare e ora sono veramente stanca perchè ho tirato un po' troppo la corda ultimamente.

Una buona dose di forza e di entusiasmo mi è venuta dal frequentare il reparto di onco-ematologia pediatrica; è per loro oltre che per me stessa che mi voglio laureare.

Spero che la mia tesi abbia un senso oltre che informativo, di sensibilizzazione. Tutto il mio sostegno e le mie preghiere. Grazie!!!

(Lettera firmata)

Cara amica,  
grazie a te per la comprensione e l'apprezzamento. Sono voci come la tua che ci fanno andare avanti in questa lotta. Un grande augurio per la tua tesi!

Giovanni Pagano



## MANICHE RIMBOCCATE

*Gli ottimi propositi riferiti nella nota di fondo non bastano a realizzare lo scopo della nostra lotta. Occorre lavorare per disporre delle possibilità materiali. In questo, i nostri amici si sono attivati come mai in precedenza. Nella prima metà di quest'anno, abbiamo promosso o ricevuto diverse iniziative di raccolta di fondi. Tra queste, spicca per il suo significato l'azione legata alla Festa della Mamma, l'11 e 12 maggio. I nostri amici si sono attivati da Padova e Chiavenna (SO) fino a Taranto, passando per Cesena, Macerata, Roma, Napoli, Benevento e Salerno: nel "nostro piccolo", abbiamo ormai il respiro di un'organizzazione a carattere nazionale. Questa impresa non è stata facile, soprattutto a causa del maltempo: tra i pochi e frettolosi passanti e qualche defezione, ha fatto da esempio il comportamento - semplicemente bello - di chi ha resistito agli avversi numi. Ancora da ricordare, gli amici Tasselli hanno contribuito con un milione per l'acquisto dei gadget per la manifestazione. In totale, l'operazione ha dato un attivo di sei milioni.*

*Se l'iniziativa della Festa della Mamma ha avuto per noi un'estensione senza precedenti, altre azioni hanno avuto importanza non minore, per il loro significato umano e morale e per le risorse che hanno portato all'AIRFA.*

*Lo scorso gennaio, la famiglia Coletta (del caro Filippo, che ci ha lasciato l'anno scorso) ha organizzato una serata pro-AIRFA a Nola, a cui hanno partecipato centinaia di amici che hanno contribuito con più di sette milioni.*

*La ditta P&C di Napoli si era attivata nelle festività natalizie, chiedendo ai propri clienti di dedicare una quota degli acquisti all'AIRFA: il contributo finale,*

*ricevuto in gennaio dal titolare, Sig. Pasquale Russo, è stato di 6.200.000 lire.*

*In occasione della Pasqua, è stata promossa l'azione "Uova della Speranza". Le uova di Pasqua, assieme ad un messaggio sul significato dell'AIRFA, sono state distribuite a Napoli, Ercolano e varie altre località della Campania, portando un'entrata di nove milioni.*

*Proseguono con entusiasmo le iniziative della nostra delegata di Padova, Luisa Chelotti, e degli altri amici più attivi: Maria Giannini a Roma, Maria Cerrone a Capaccio (SA), le famiglie Calò e Cuomo a Taranto, Anna Amendola a Ercolano, la famiglia Pirrone a Montecosaro (MC), Carla Iemi a Chiavenna (SO) e Adele Gentile e Fulvio Capece, farmacisti a S. Croce e a Morcone (BN).*

*Oltre alla loro attività personale, i dottori Gentile e Capece hanno dato accoglienza all'AIRFA in occasione del "Premio Capece" per giovani farmacisti, tenutosi a Morcone (BN) il 5 maggio.*

*A giugno la Compagnia "L'Idea Fissa" ha destinato all'AIRFA gli incassi di due rappresentazioni al Teatro "Totò" di Napoli, per 2.350.000 lire.*

*Gli amici di Urbino non diminuiscono il loro impegno: al termine di una lunga vendita di quadri, è giunto un dono di 2.700.000 lire dalla famiglia Santini con il gruppo di amici urbinati. I familiari e amici di Angelica hanno raccolto 650.000 lire, mentre la famiglia Fioretti ha raccolto 910.000 lire.*

*Particolarmente generosi l'Associazione Titolari di Farmacia e l'Ordine dei Farmacisti di Napoli, con rispettivamente 800.000 e 1.000.000 lire. Infine, il Primo Circolo Elementare di Ottaviano (NA), con l'Ins. Felicia Capasso, ci ha donato 700.000 lire.*

*Cari amici, sono i vostri sacrifici e generosità che, assieme, ci faranno vincere la nostra lotta. GRAZIE.*



## BUONE VACANZE E... RICORDATEVI DELL'AIRFA!

Auguriamo ai nostri lettori un sereno periodo di riposo estivo dopo tante fatiche.

Permetteteci di ricordarvi della nostra lotta e degli impegni che portiamo avanti: grazie a voi. Ogni vostra moneta in un grande salvadanaio ci aiuterà a salvare tante vite, di bambini e giovani Fanconi e con ricadute su altre malattie.

<b>AIRFA: Via F. S. Correrà, 250</b> 80135 Napoli Tel. 0337-860250; 081-5443784 Fax 081-5443784 Conto corrente postale: 17987801
--