

NOTIZIARIO FANCONI



Guido Fanconi

N. 18 ANNO X, Novembre 2000

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SULL'ANEMIA DI FANCONI (AIRFA)

Via San Rocco, 14 - 80078 Pozzuoli (NA)

Tel.: 0335-6910060; 081-2296625 - Fax: 081-3031140- E-mail: fanconiass@tin.it

ADAM E MOLLY

Dalla diagnosi pre-impianto una innovazione risolutiva
per curare l'anemia di Fanconi e altre malattie

«3/16»

Tre sedicesimi, ovvero un po' meno del 19%: questa frazione è il prodotto di 3/4 (la probabilità di avere un altro figlio non affetto da malattia) per 1/4 (la probabilità che il nascituro sia compatibile come donatore per la sorella o il fratello ammalato). Si ripete, per memoria scolastica:

$$\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$$

A questa esile speranza molte coppie hanno affidato i loro tentativi di generare - per vie naturali - un altro figlio, in grado di salvare il fratello o la sorella, a rischio di vita per l'anemia di Fanconi. Qualcuno è riuscito nell'intento. Il neonato è stato amato perché figlio e perché salvatore dell'altro bambino. Per queste poche famiglie l'odissea è terminata. Molte altre hanno fallito: e questi fallimenti si sono risolti in lutti, spesso accompagnati da interventi abortivi, per la rinuncia a generare un altro figlio gravemente ammalato.

Questi 3/16 di speranza sono quanto, bontà loro, vogliono concederci alcuni soloni della bioetica, in difesa di una decina di embrioni di otto cellule e nel disinteresse per la sopravvivenza di bambini a grave e incombente rischio di vita.

Noi genitori di questi bambini non affrontiamo neanche la discussione sulla presunta mancanza di "eticità" delle procedure che hanno salvato Molly Nash. Chi è nel bisogno immediato si è già messo in contatto con gli esperti, per far curare il proprio figlio: già nato, vivente e ammalato. Chi può appena aspettare si rivolgerà a centri clinici europei, in Paesi dove la diagnosi pre-impianto è già realtà praticata da tempo. Questo, in attesa che i nostri legislatori decidano di adeguare l'Italia a queste esigenze fondamentali.

Per le famiglie interessate, l'AIRFA è pronta a fornire documentazione e assistenza.

La diagnosi pre-impianto
I fatti - I commenti degli esperti
Le testimonianze dirette

Servizi e commenti a pp. 2-7



Progetto EUROS
Finalmente attivo
Avviato lo studio europeo
sull'anemia di Fanconi
e altre sei malattie genetiche
Il coordinamento del Progetto
affidato all'AIRFA

Servizio a p. 9



Convegno FARF ad Amsterdam
Le principali novità
Workshop di AIRFA e FAHilfe su
"Stress ossidativo
nell'anemia di Fanconi"

articolo a p. 10

LA DIAGNOSI PRE-IMPIANTO

Dall'esperienza di Minneapolis e Chicago una via aperta per la cura dell'anemia di Fanconi e di altre malattie genetiche

Non dimenticheremo il 4 ottobre 2000. E' stato il giorno della nostra NOTIZIA, sperata da tempo: che apparisse una svolta nelle terapie dell'anemia di Fanconi. Tra l'altro, è stato anche il giorno in cui l'AF è diventata un "nome" da prima pagina dei giornali. Le cellule staminali del sangue da cordone ombelicale del neonato Adam Nash sono state infuse alla sorellina di Adam, Molly, affetta da anemia di Fanconi, presso il centro trapianti di Minneapolis diretto da John Wagner.

La novità della procedura è consistita nella doppia diagnosi - circa l'assenza di malattia e la compatibilità antigenica - tra l'embrione di tre giorni che ancora era il futuro Adam e Molly. La diagnosi è stata eseguita dall'équipe diretta da Charles Strom, a Chicago. L'embrione è stato impiantato nell'utero della madre, Lisa e, dopo il parto, i trapiantologi di Minneapolis hanno proceduto al trapianto delle cellule da cordone ombelicale. Con questo, Molly aveva il 90% di probabilità di guarire dalla malattia. Le speranze dei genitori, Lisa e Jack, si sono avverate. Hanno un nuovo bambino, che amano profondamente: perché figlio e, ancora di più, perché la sua nascita

ha permesso alla loro Molly di uscire dalla spirale di peggioramenti che ne avrebbe stroncato la giovane vita.

La notizia non poteva lasciarci come osservatori estranei, sia pure felici. (Lo stesso giorno, il 4 ottobre, il nostro Direttivo si è riunito ad horas per discutere le importanti novità e il nostro impegno conseguente).

Altri bambini, in tutto il mondo e anche in Italia hanno la necessità di ricevere lo stesso aiuto che ha ricevuto Molly. Quindi, abbiamo preso contatti immediati col Dr. John Wagner, a capo del reparto di trapianti del Policlinico di Minneapolis, per procedere alla realizzazione delle stesse procedure per aiutare bambini italiani con l'anemia di Fanconi.

Grazie ai consigli di John Wagner, di Mark Hughes e di altri amici e colleghi, in poco più di un mese abbiamo approntato gli accordi operativi per realizzare, anche in Italia, le iniziative per la prima "famiglia Nash" italiana. Altre seguiranno in tempi brevi.

Le famiglie colpite troveranno nell'AIRFA tutto il possibile aiuto per realizzare la loro speranza di salvare i loro bambini ammalati.



**La famiglia Nash:
Jack, Lisa, Molly e Adam**



**Il Dr. John Wagner con
Molly e Adam**

LA STORIA DELLA FAMIGLIA NASH

Raccontata dalla madre di Molly e Adam

Jack e io ci sposammo il 16 luglio del 1989, dopo un fidanzamento di quattro anni. Avevamo sempre parlato di avere figli e ci piaceva tanto stare tra i nostri nipoti. Il nostro desiderio si avverò nell'ottobre del 1993, quando ci accorgemmo che ero in attesa del primo bambino. Era un maschietto o una femminuccia, avrebbe avuto il colore dei capelli di Jack o il mio sorriso? Eravamo così emozionati all'idea. Ci furono problemi con la gravidanza, ma tutto sembrava andar bene. A 20 settimane ebbi una ecografia e l'ostetrico mi disse di ritornare alla 28a settimana per un controllo ecografico. Quando chiesi il perché, ricevetti la sola risposta che il bambino «era piccolo». Essendo una puericultrice sapevo che non si torna a fare una ecografia semplicemente perché era «piccolo». Andai dal neonatologo all'ospedale dove lavoravo e gli chiesi di guardare il bambino e di assicurarmi che fosse tutto a posto. All'ecografia disse di chiamare subito mio marito: ci disse che il bambino era molto piccolo che i ventricoli cerebrali erano dilatati. Ne fummo così spaventati. Allora il dottore eseguì l'amniocentesi per escludere una sindrome di Down o altre malattie che possono causare questi fatti. L'amniocentesi risultò in ordine. Poi eseguirono un'altra amniocentesi per escludere il citomegalovirus, che poteva uccidere il bambino, e anche quello risultò negativo. Ci diedero la scelta di interrompere la gravidanza solo in base alla dilatazione dei ventricoli e rifiutammo immediatamente. Allora facemmo un totale di 14 ecografie per assicurarci che fosse tutto a posto e ci portarono a credere che la bambina fosse semplicemente piccola. Anche Jack ed io abbiamo ridotta statura e non aveva senso lamentarci perché non avremmo avuto una bambina enorme. A 35 settimane ebbi le doglie e nacque Molly, il nostro angelo. Era ed è così bella. Mi rassomigliava in tutto, solo più bella. C'erano dei terribili problemi: le mancavano i pollici, aveva un radio ipoplastico nell'avambraccio destro e il braccio destro era del 30% più corto del sinistro, era sorda all'orecchio sinistro, aveva le anche malformate, le mancava il setto pellucido nel cervello e quindi si scoprì che aveva terribili problemi gastrointestinali. Aveva un emocromo ridotto, con 53000 piastrine. Aveva anche ipoglicemia. Chiamai una infermiera qualificata dell'ospedale dove lavoravo e mi feci portare un libro, il Manuale delle Malformazioni di Smith, in cui erano elencate tutte le sindromi genetiche conosciute. Scorremmo tutti i difetti alla nascita e la situazione di Molly si adattava al quadro di una terribile malattia nota come anemia di Fanconi. Lo dissi al pediatra il giorno dopo, quello che mi sembrava avesse la bambina. Mi fece una risata, dicendo che avevo fatto l'infermiera per troppo tempo, che l'AF non capita mai e che lui non aveva mai visto un bambino con l'AF. Nel primo anno di vita, Molly fu ricoverata molte volte, per infezioni da streptococchi alla gola, problemi allo stomaco con diverse operazioni gastriche per cercare di aiutarla ad alimentarsi, perché alla nascita non era in grado di mangiare. All'età di un anno il genetista fece un test che mandò alla Dr.ssa Auerbach a New York e i risultati

portarono a realizzare i nostri peggiori timori. Molly aveva la malattia che «non capitava mai». Venimmo a sapere che a tre anni avrebbe avuto esaurimento del midollo osseo e per vivere le sarebbe servito un trapianto di midollo. Eravamo sconvolti. Il nostro splendido angelo aveva una malattia che poteva ucciderla. Non sapevamo che fare. Cominciai a fare ricerche sull'AF, trapianti di midollo, ecc. Ci dissero che c'erano due modi per fare un trapianto di midollo: uno se il donatore è un fratello o sorella, con un successo dell'80-90%; l'altro, con un donatore non consanguineo, che dava il 19% di successo all'epoca. Andammo alla riunione delle famiglie Fanconi nel maggio del '95 e sentimmo parlare di una nuova procedura chiamata diagnosi preimpianto. Con questo si esegue la fecondazione in vitro e poi, quando gli embrioni arrivano a 8 cellule, se ne preleva una e da quella cellula si può determinare se il bimbo sarà affetto o no dall'AF e se avrà lo stesso tipo di midollo osseo della sorellina. Facemmo questo nel gennaio del '96 dal Dr. Hughes e non riuscì. Aspettammo ancora due anni e mezzo prima di riprovare. Alla fine, contattammo un gruppo di Chicago, al Reproductive Genetics Institute, che aveva fatto questi test in precedenza per altre malattie. Il primo tentativo è stato nel gennaio '99, con una gravidanza riuscita, ma non portata a termine. Il secondo e terzo tentativo non hanno dato gravidanza. Il quarto tentativo, al Reproductive Genetics Institute, ma con un nuovo gruppo di specialisti della fertilità, è stato nel dicembre '99 e abbiamo scoperto che ero incinta la vigilia di Natale dell'anno scorso. Eravamo così pieni di gioia e di gratitudine! Stavamo per avere un bambino sano e possibilmente stavamo per dare a Molly una nuova possibilità di buona salute. La gravidanza ha avuto qualche disturbo ma il 29 agosto è venuta alla luce Adam, il nostro bimbo-miracolo. Alla nascita, Adam ha dato a Molly il più grande dono che un fratello potesse dare alla sorella: la speranza di una guarigione. Avevano un legame speciale da quando lo avevo in grembo e oggi sono ancora più vicini. Il 28 settembre alle 13,28 Molly ha ricevuto il sangue da cordone ombelicale del fratellino allo stesso modo come avrebbe avuto una trasfusione. Non c'erano luminarie o fanfare, ma solo 45 minuti in cui la sua vita cambiava con il regalo fatto dal fratellino. Adesso, a 64 giorni dal trapianto, Molly ha dei problemi, che la riportano in ospedale sotto tripla copertura antibiotica, per tentare di risolvere la sua febbre e diarrea. Invitiamo chiunque ne abbia voglia, di contattarci per porre domande. Proviamo tanta gratitudine per chi ci ha dato questa possibilità, di avere bambini sani salvando Molly.

Lisa Nash

e-mail: Nashj1colo@aol.com

DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO: LUCI ED OMBRE

La vicenda della famiglia Nash ha portato l'Anemia di Fanconi alla ribalta della TV e sulla prima pagina dei giornali. La notizia è in sé foriera di speranza per le famiglie Fanconi. L'informazione giornalistica è però per sua natura incompleta ed acritica, essendo nel "mestiere" del giornalista dare rilievo a particolari aspetti. In ciò si differenzia dalla comunicazione scientifica, che è invece completa, critica, analitica e comparativa.

Le famiglie Fanconi hanno bisogno - più che di speranze - di consapevolezza e di precise conoscenze dalle quali far dipendere scelte vitali. E' perciò doveroso che il genetista completi l'informazione, portando alla luce la massa di difficoltà ed incertezze che è sotto la punta dell'iceberg, su cui si sono puntati i riflettori dei mass-media.

La Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD) è stata utilizzata già da molti anni (Handyside, UK, 1990) in circa 200 gravidanze a rischio di malattie cromosomiche ed in circa 700 a rischio per malattie mendeliane, ed anche per ricercare geni di predisposizione a cancro familiari.

La sua scarsa diffusione è dovuta alle difficoltà ed ai limiti notevoli, che devono essere attentamente valutati prima che se ne decida l'uso.

Per sottoporre a diagnosi un embrione prima che inizi la gravidanza è indispensabile che esso venga concepito "in vitro". I protocolli di fecondazione in vitro prevedono:

- a) stimolazione ormonale dell'ovulazione, finalizzata ad ottenere una produzione multipla di ovociti;
- b) prelievo degli stessi (mediante laparoscopia o attraverso l'utero).

Queste fasi sono entrambe aggressive per la donna, pertanto non tutte le donne possono sottoporvisi.

- c) prelievo di sperma;
- d) fecondazione degli ovuli in provetta (IVF).

La resa di queste fasi non è del 100%.

La PGD procede quindi in questo modo:

- e) prelievo di una singola cellula da ciascun embrione, allo stadio di 8 cellule a circa 3 giorni di vita in vitro.

Questa fase è molto aggressiva per l'embrione, ma in genere ben tollerata (la mortalità dell'embrione dopo la biopsia è rara) e non lo

danneggia nel suo futuro sviluppo; infatti in questa fase le sue cellule sono "totipotenti", in quanto non differenziate, cioè non ancora finalizzate alla costituzione di specifici organi o tessuti.

Separatamente per ciascuna delle cellule prelevate, si procede a:

- f) estrazione del DNA e sua amplificazione mediante PCR (per ottenerne quantità studiabili);
- g) analisi molecolare del DNA, alla ricerca delle mutazioni già evidenziate nei genitori - o degli aplotipi "patologici";
- h) tipizzazione molecolare dell'HLA, limitatamente ai DNA degli embrioni risultati non affetti;
- i) esame cromosomico degli embrioni prescelti, mediante FISH per le più comuni aneuploidie;
- l) immissione in utero degli embrioni prescelti (IIU);
- m) scarto o congelamento degli embrioni non immessi in utero;
- n) test di gravidanza (l'efficienza dell'impianto va dal 12 al 35%);
- o) eventuale amniocentesi per esame citogenetico di conferma e ricerca di eventuali difetti di chiusura del tubo neurale.

E' da sottolineare che nelle malattie recessive - come l'AF - non è possibile utilizzare analisi dell'ovulo precedenti il concepimento (biopsia del corpuscolo polare) perché in tal modo non potrebbe essere valutato l'eventuale contributo paterno alla patologia.

Inoltre, è da tenere in conto che la PGD, basandosi sull'esame di una singola cellula, non può rivelare situazione di mosaicismi.

Per calarci ora dalla teoria nella pratica, riportiamo che la signora Nash ha ottenuto la gravidanza desiderata, dopo essersi sottoposta a 5 tentativi, (ogni tentativo ha significato: stimolazione ovarica, + prelievo ovuli, + IVF + PGD, + IIU) a partire dal 1996.

Nell'ultimo tentativo sono stati ottenuti 15 embrioni, di cui 3 non utilizzabili per scarse qualità vitali. Dei 12 utilizzabili, 3 sono risultati affetti da FA; dei 9 non affetti, 7 sono risultati HLA non compatibili. Da uno dei due compatibili è nato Adam.

Quanto tutto ciò sia costato alla famiglia Nash in termini di stress fisico e psicologico ed in termini economici, vale certamente la guarigione della loro bimba dai sintomi ematologici, ma fa sì che la procedura non sia applicabile semplicemente e tranquillamente.

Pertanto sta ad ogni coppia scegliere quale strada intraprendere, dopo aver valutato le difficoltà relative a ciascuna ipotesi di azione, in relazione alla propria situazione ed ai propri equilibri.

Per quanto riguarda i problemi etici e morali di cui si è discusso in relazione alla notizia giornalistica, è evidente che il parere di un Comitato etico difficilmente coinciderà con quella che potrà essere la decisione finale di una coppia direttamente coinvolta nel problema. Parlo di "decisione finale" perché so che l'urgenza del bisogno non annulla i sentimenti morali e religiosi, ma può portare a superarli dolorosamente. I problemi conseguenti si pongono anche nella PGD, con minore impatto psicologico, in quanto la donna non partecipa fisicamente all'interruzione della vita come nell'aborto, ma in misura obiettivamente maggiore, dovendo la coppia decidere del destino di un gran numero di embrioni... e non solo di quelli risultati affetti!

Se poi evitare l'aborto sia un vantaggio a livello fisico e psicologico rispetto a ripetute stimolazioni ovariche ed IVF, seguite da profonde delusioni, è decisione personale. Certamente va valutato l'enorme carico psicologico di ansia ed eventuale delusione, connesso alle varie fasi della PGD, e le sue ripercussioni sulla coppia e la famiglia; proviamo a pensare cosa può provare una donna di fronte al risultato negativo del test di gravidanza cui si sottopone alla fine di tutto l'iter ostetrico-diagnostico!

La posizione ufficiale dei Comitati Etici non va sottovalutata, perché condiziona la possibilità di organizzare la PGD in centri pubblici. Ciò si aggiunge alle considerazioni di ordine economico, che sono un altro fattore limitante di notevole peso nell'ambito della Sanità pubblica.

Appare pertanto complessa - ma non impossibile - l'effettuazione di PGD per Anemia di Fanconi in Italia. Se coppie italiane decidessero di tentare questa strada, saremo pronti a fornire la consulenza genetica ed organizzativa necessaria.

Adriana Zatterale
Comitato Scientifico AIRFA

LA SCELTA DEL BUON SENSO

L'opinione del Prof. Silvio Garattini

L'anemia di Fanconi è una grave malattia che colpisce i bambini. Questi ammalati sono doppiamente sfortunati perché sono portatori di una malattia rara e, in aggiunta, hanno scarse speranze di avere nuove terapie disponibili. Infatti sono "orfani" della sanità perché la rarità rende la loro malattia "antieconomica": è difficile investire risorse per sviluppare un nuovo farmaco quando non esistono possibilità di adeguati ritorni di danaro. Per fortuna, la risposta a questi drammi non arriva dalla farmacologia ma, come spesso capita, da ricerche sviluppatesi per altri scopi. Gli sviluppi tecnologici della biologia molecolare e della fecondazione assistita permettono di fare una diagnosi pre-impianto e perciò possono permettere - evitando molti tentativi - una gravidanza "normale" da cui arriverà la disponibilità di cellule staminali per salvare il fratello o la sorella affetti dalla malattia.

I mass-media hanno creato intorno al primo caso, quello di Molly Nash, uno "spettacolo" che ha generato proteste da parte di chi dà più valore a poche cellule ancora indifferenziate rispetto alle sofferenze di un bimbo. Il buon senso, in questo caso, dovrebbe sostituire le complicazioni di una bioetica burocratica. Che cosa farà il legislatore italiano? Quanto tempo dovrà attendere il buon senso? Sono interrogativi su cui dovremmo tutti riflettere.

Silvio Garattini
Direttore
Istituto di Ricerche Farmacologiche "M. Negri"

LA DIAGNOSI PRENATALE MOLECOLARE DI ANEMIA DI FANCONI E' ORA UNA REALTA' ANCHE IN ITALIA

E' stata realizzata in Italia la prima diagnosi prenatale molecolare di anemia di Fanconi (AF), grazie alla collaborazione entusiasta di scienziati italiani e stranieri. Questo costituisce un grosso passo avanti della diagnostica della AF in Italia.

D'ora in poi in diagnosi prenatale si potrà affiancare al test al DEB lo studio del DNA. Perché? Sono riferiti in letteratura casi di pazienti negativi al test al DEB e almeno uno di questi in epoca prenatale si è verificato in Italia. L'indagine molecolare invece, sempre che la famiglia sia "informativa", può dare la certezza della diagnosi. Che la famiglia sia "informativa" vuol dire che in essa si conoscano le "mutazioni" cioè le alterazioni nel DNA che comportano la patologia, oppure che comunque si possa identificare qualche gene molto vicino a quello che interessa, il che possa consentire di seguirne la trasmissione ereditaria da genitore a figlio (diagnosi molecolare indiretta). Infatti l'analisi del DNA per le mutazioni AF, come per tante altre malattie genetiche (ad esempio la fibrosi cistica), non porta sempre e comunque ad un risultato utile, in quanto possono essere ricercate solo le mutazioni note o prevedibili in base alle attuali conoscenze. La situazione è particolarmente complicata quando - come nel caso dell'anemia di Fanconi - i geni responsabili della malattia sono numerosi, collocati su cromosomi diversi, ed in parte ancora non noti. Non trovare nessuna delle mutazioni cercate non significa cioè che non ci sia una situazione patologica nel DNA testato; viceversa trovare una nuova mutazione non significa che questa sia necessariamente associata a malattia.

Illustriamo il caso della diagnosi prenatale organizzata di recente per rendere note a tutti le difficoltà incontrate e come sono state superate.

La gravidanza, programmata anche nella speranza di dare ai figli affetti una possibilità di trapianto da donatore consanguineo, è stata

preceduta dallo studio del DNA della famiglia (2 figli affetti ed i loro genitori). Sono state pertanto ricercate le mutazioni del gene A, che consideriamo più frequente in Italia in base alle attuali conoscenze. Nei figli affetti ed in uno dei genitori è stato però possibile evidenziare una sola mutazione del gene A (A. Savoia - IRCSS S. Giovanni Rotondo). Si è così deciso di procedere ad una diagnosi prenatale molecolare indiretta - detta "per linkage" - che consiste nell'identificare i cromosomi che portano il gene patologico nei genitori e conseguentemente nell'evidenziare se nel nuovo concepito sono presenti questi geni anomali o quelli normali. Dal momento che i diversi geni AF si trovano su vari cromosomi, è stato opportuno avere la certezza che il gene implicato fosse realmente il gene A, mediante la determinazione del gruppo di complementazione (H. Hoehn e D. Schindler, Würzburg - Germania).

Grazie alle informazioni ricevute in consulenza genetica la coppia ha scelto le modalità di prelievo per la diagnosi prenatale. Dal materiale così ottenuto è stato estratto il DNA (P. Martinelli e F. Salvatore - Università "Federico II" - Napoli), sul quale è stata purtroppo evidenziata sia la mutazione patologica, sia la coesistenza dei geni "patologici" (A. Savoia).

Sullo stesso materiale è stata altresì da noi evidenziata l'instabilità cromosomica caratteristica, mediante test al DEB.

La consulenza genetica che abbiamo fornito nelle varie tappe dell'iter diagnostico, durato più di un anno, ha consentito alla coppia di affrontare ogni decisione con la consapevolezza necessaria, ed ha aperto nuove possibilità alle famiglie Fanconi italiane.

*Elvira Montone, Rita Calzone,
Adriana Zatterale
Servizio di Citogenetica
Ospedale "Elena d'Aosta" - Napoli*

LA PAGINA DEI GENITORI

La nostra è la testimonianza di una giovane donna e di un giovane uomo, persone qualsiasi con una storia come tante, fatte di amici, studio, lavoro, famiglia, amore, matrimonio e poi figli. E' la nostra storia.

Quando siamo arrivati al punto di avere una famiglia, una casa, ci sembrava di avere toccato il cielo con un dito, credevamo di non poter desiderare nulla di più. Lontani dal pensare che su una vita tanto normale, ma semplice e felice, potesse posarsi lo spettro di una tragedia tanto grande. Improvvisamente, nel Marzo del 1999 ci fu diagnosticato che la nostra splendida primogenita era affetta da anemia di Fanconi. Poco dopo, la stessa diagnosi fu rilasciata anche per la nostra seconda bambina. E' proprio così, due figlie, entrambe affette da anemia di Fanconi. Crediamo che tutte le parole del mondo non siano sufficienti a descrivere ciò che si prova in quei momenti e quanto profonda sia la ferita nei cuori dei genitori.

Dopo aver avuto le terribili notizie, passammo immediatamente a pensare a ciò che si potesse fare per affrontare quella che era improvvisamente diventata la nostra realtà. Professionisti di grande valore e di infinita umanità ci sostennero in quei terribili momenti e ci condussero verso l'indirizzo terapeutico più idoneo. Tutti erano concordi sull'ipotesi di tentare in un altro figlio nella speranza che fosse compatibile per un trapianto di midollo.

Essendo entrambi cattolici praticanti, e avendo trovato nella fede infinito sostegno e conforto, pensammo, da subito, che avremmo avuto un altro figlio, che sarebbe nato con il dolcissimo compito di ridare il sorriso ai suoi genitori e la vita alle sorelline: in cambio avrebbe avuto solo amore. Vi preghiamo di perdonarci se non riusciamo, contrariamente ad altri, ad immaginare quale motivo più valido e nobile possa esserci per far nascere un figlio. Il desiderio di avere una figlio per il solo fatto di averlo, dirà qualcuno. A queste persone noi rispondiamo che in un mondo di bilanci e di programmazioni è inutile fare gli ipocriti.

Oggi si sente dire: un figlio? No prima la carriera.

Un figlio? No prima la vacanza!

Un altro figlio? Ma no è già complicato mantenerne uno.

Noi dicemmo: un figlio? Sì.

Lo ameremo? Sì. Aiuterà le nostre bambine? Magari. Non ci chiedemmo altro. Senza nemmeno aspettare tanto, dopo incredibile impegno da parte di tanti specialisti e l'incrociata collaborazione di diversi laboratori di Genetica nel maggio del 2000 la notizia arrivò: aspettavamo un bimbo. E' qui che la nostra storia si complica e mette sul piatto tante argomentazioni. A 15 settimane di gestazione con una villocentesi si tentò una diagnosi prenatale. A 18 settimane l'esito: il feto era affetto da anemia di Fanconi. Che dire! Sprofondammo nel più profondo dei baratri. Una grandissima delusione. Il tormento morale. L'indecisione, e poi, a 19 settimane, l'aborto.

Nuovamente colpiti, ma non abbattuti, abbiamo deciso di tentare ancora, e ancora,. Poi, il 4 Ottobre in TV la notizia della nascita del piccolo Adam, che ha salvato la vita della dolce Molly. Una storia troppo simile alla nostra, che ci dà nuova speranza.

(lettera firmata)

IL PROGETTO EUROS

Da aprile è attivo il progetto europeo sull'anemia di Fanconi e altre malattie genetiche
La Commissione Europea attribuisce all'AIRFA il coordinamento del progetto

Era tempo. Con un ritardo sofferto, il Progetto EUROS è iniziato la scorsa primavera dopo una lunga, indesiderata attesa.

Partecipano al progetto colleghi di nove nazioni, ogni gruppo con la propria competenza di laboratorio o clinica. EUROS è l'acronimo di European Research on Oxidative Stress (Ricerca Europea sullo Stress Ossidativo). L'obiettivo fondamentale consiste nel raccogliere un insieme di informazioni di laboratorio sul fenomeno dello stress ossidativo in sette malattie (o condizioni) genetiche, diverse tra loro sotto numerosi punti di vista (basi molecolari, sintomi, progressione), ma che manifestano, in comune, innalzato rischio di neoplasie, tendenza all'invecchiamento precoce e caratteristiche riferibili a stress ossidativo.

Si ricorda ai lettori non avvezzi a questo termine che intendiamo per stress ossidativo una alterazione di meccanismi biochimici, che comporta un eccesso di formazione o un difetto nell'eliminazione di sostanze denominate, nel loro insieme, specie reattive dell'ossigeno. Tra queste, includiamo l'acqua ossigenata ed altri derivati dell'ossigeno noti come "radicali liberi", tra cui il superossido e l'idrossile. Nel caso dell'anemia di Fanconi, una serie decennale di studi ha condotto a evidenziare l'importanza dello stress ossidativo nel

comportamento delle cellule e il decorso clinico (il fenotipo). La recente letteratura ha ulteriormente documentato le implicazioni dello stress ossidativo nell'anemia di Fanconi, anche per la scoperta delle funzioni della proteina prodotta dal gene Fanconi C (FANCC). Ciononostante (o forse proprio per quanto abbiamo appreso), urgono ulteriori informazioni sull'anemia di Fanconi per chiarire una serie di interrogativi aperti. Invece, per le altre sindromi da indagare nel Progetto EUROS, le informazioni sono relativamente frammentarie e necessitano un esame approfondito.

Oltre all'anemia di Fanconi, le condizioni o malattie genetiche che saranno esaminate nel corso del progetto sono la atassia telangiectasia, la fibrosi cistica, la

sindrome di Bloom, la sindrome di Down, la sindrome di Werner e lo xeroderma pigmentosum. Quasi tutte queste malattie sono incurabili, o gestite con risultati parziali, lasciando le persone affette in condizioni di grave inabilità e, nella maggioranza, con breve attesa di vita.

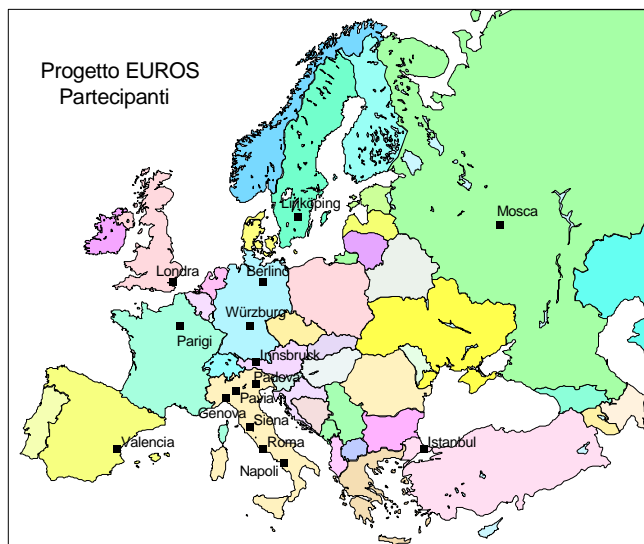
Una importante caratteristica del progetto è costituita dalla prevalenza di indagini ex vivo, cioè su cellule del sangue, plasma e urine prelevate dai pazienti, dai loro genitori e da una serie di donatori sani (controlli). Con questo approccio, si pongono difficoltà connesse con il reclutamento dei soggetti dello studio, ma si tenderà ad ottenere una immagine, per quanto possibile realistica, delle anomalie che si verificano nell'organismo del paziente.

Il progetto fornirà indubbiamente una serie di informazioni attualmente assenti o incomplete. Siamo

in attesa di una proroga del termine del progetto dalla Commissione Europea, che tenga conto del ritardo iniziale. Se la proroga sarà accordata, il progetto dovrà durare fino al marzo 2003. Nel corso degli studi e certamente alla fine del progetto, saremo in grado di dare una serie di informazioni che, speriamo, potranno essere utilizzate dai clinici come punto di partenza per migliorare

la gestione dei loro pazienti, con appropriati studi clinici. Nel nostro lontano, ma non fantasioso obiettivo, riconosciamo la possibilità di contrastare il fenomeno dello stress ossidativo, mitigando o rallentando il decorso delle malattie che studiamo oggi.

Una annotazione che riflette la coscienza di una credibilità: nel corso di quest'anno, il coordinamento del Progetto EUROS è stato affidato dalla Commissione Europea alla nostra Associazione. Questo atto non è stato un immediato "passaggio di mano", in quanto non è comune che una associazione di volontariato, per giunta minuscola come l'AIRFA, riceva un tale credito da Bruxelles. Fortunatamente, siamo stati convincenti, ed ora l'AIRFA è l'entità di coordinamento. E' il riconoscimento di anni di lavoro, reso possibile dall'aiuto dei nostri benefattori e amici.



AGGIORNAMENTO DEL PROGETTO

Alla luce delle nuove conoscenze ed esigenze operative

Quattro anni dalla stesura di una proposta di ricerca fino all'inizio delle attività non trascorrono senza conseguenze. Teoricamente, il Progetto EUROS avrebbe potuto perdere di "mordente", a causa di studi più recenti che avrebbero potuto dare delle risposte a quesiti sollevati nella proposta di ricerca. Al contrario, le basi teoriche su cui si basava la proposta del 1996 si sono arricchite di informazioni che hanno ulteriormente rafforzato quelle basi, almeno per l'anemia di Fanconi. Viceversa, restano aperte le questioni sollevate in merito alle altre malattie genetiche da studiare nel Progetto.

Sotto il profilo pratico, si sono poste le seguenti modifiche che sono state sottoposte ad approvazione della Commissione Europea:

- 1) la proroga biennale della scadenza, in relazione ai due anni di indesiderato ritardo nell'inizio del Progetto;
- 2) l'estensione dello studio alla sindrome di Bloom e alla

sindrome di Werner, due malattie rare che presentano rilevanza per il Progetto;

- 3) la modifica dell'assetto dei Partecipanti, con l'inclusione di competenze cliniche o di laboratorio che arricchiscono le potenzialità dello studio;
- 4) l'estensione del reclutamento dei pazienti, con l'inclusione di gruppi consistenti in Turchia (Paese ad elevata incidenza), Germania e Russia: con la prospettiva di ottenere una casistica senza precedenti in questo tipo di studi, sia per l'AF che per altre malattie genetiche;
- 5) un riassetto delle voci di spesa che corrispondano alle realistiche esigenze, senza alterare il contributo della Commissione Europea.

Le modifiche richieste corrispondono all'esigenza di ottimizzare le attività in corso, senza causare variazioni complessive del bilancio, per cui siamo in fiduciosa attesa di un atto di assenso ufficiale da parte della Commissione.



DALLA CONFERENZA DI AMSTERDAM

Le novità dalla ricerca - Riunione su stress ossidativo nell'anemia di Fanconi

Per la prima volta, il simposio annuale del Fanconi Anemia Research Fund (USA) è stato tenuto in Europa, ad Amsterdam, dal 27 al 29 ottobre 2000.

E' stato un congresso senza precedenti quanto a numero di partecipanti (circa 170), con 52 relatori di sei nazioni.

Sono stati riferiti i progressi nella ricerca sui geni Fanconi, con la clonazione e caratterizzazione dei geni: nella relazione di Markus Grompe (Portland) è stata riferita la clonazione e caratterizzazione del gene FANCD2. Lo studio presentato da France Leveille (Amsterdam) ha permesso l'isolamento del cDNA corrispondente al gene FANCE.

Le funzioni della proteina FANCC sono state ulteriormente studiate da Manuel Buchwald (Toronto), che ha riferito sulla modulazione di attività redox da parte della proteina FANCC, attraverso l'interazione con un enzima (GST) coinvolto nei meccanismi ossidoriduttivi del glutatione. Altre relazioni (ad es. Frank Kruyt) hanno ulteriormente riferito il coinvolgimento di altre proteine implicate nei meccanismi redox, nel fenotipo cellulare Fanconi.

La relazione di Muriel Lambert ha documentato il ruolo della spettina nella riparazione del DNA. La spettina risulta difettiva nelle cellule Fanconi, il che ha condotto la Dr.ssa Lambert a evidenziare l'implicazione del deficit funzionale della spettina nel deficit di riparazione del DNA. Nella discussione, è stato rilevato come recenti studi del gruppo di Walter Malorni a Roma abbiano evidenziato sia un deficit di spettina in cellule prelevate dai pazienti e dai genitori, sia una ipersensibilità della spettina allo stress ossidativo.

Nel campo della terapia genica, non sono stati riferiti progressi applicativi. Tuttavia, con l'impegno degli studiosi attivi in questo campo continuano gli studi di base (ad es. uso di lentivirus) e trial clinici.

Una parte del simposio è stata dedicata agli sviluppi della terapia trapiantologica, tra l'altro con una relazione di John Wagner, uno degli artefici del protocollo di diagnosi pre-impianto, di cui si riferisce estesamente in questo Notiziario. Il Dr. Wagner ha ricevuto il plauso dell'uditorio per il successo conseguito, che apre nuove prospettive nella terapia dell'anemia di Fanconi.

Al termine del simposio del FAREF, il 29 ottobre si è tenuto il convegno, organizzato dall'AIRFA, dall'Associazione Fanconi tedesca (FAHilfe) e dal Progetto EUROS. Il titolo del convegno era "Lo stress ossidativo nell'anemia di Fanconi", con contributi di 11 relatori di 7 nazionalità. Sono stati esaminati vari aspetti che implicano anomalie redox nell'AF, sia evidenze dirette (come l'accumulo di danno ossidativo) che evidenze indirette (quali i meccanismi di azione degli agenti utilizzati per la diagnosi).

E' stata presentata una relazione non programmata di Sue Hajdur, dell'Università della British Columbia. Sue Hajdur ha riferito la realizzazione di topi a doppio knock-out (Fanconi C e superossido dismutasi) che, per la prima volta, hanno manifestato anomalie del tessuto emopoietico. Finora, i topi knock-out" di geni Fanconi hanno mancato di manifestare sia anomalie emopoietiche che innalzata incidenza di neoplasie.

Il quaderno dei riassunti del convegno è disponibile per i lettori che ne faranno richiesta.

AI NOSTRI BENEFATTORI

Quest'anno pochi ma forti concetti, amici. Il vostro aiuto degli anni passati, frutto della vostra generosità personale, come del vostro lavoro nella raccolta di fondi, ha dato frutti visibili, ben documentati. Grazie a voi, diversi colleghi, sostenuti dall'AIRFA, hanno "fatto scienza". Siamo stati propositivi. Da quest'anno, ci troviamo calati in una nuova realtà, il Progetto EUROS. Questo progetto è una occasione senza precedenti per noi tutti, per il credito che abbiamo ottenuto come Associazione. Al tempo stesso, si tratta di una ulteriore sfida, non solo sotto il profilo scientifico, ma anche dal punto di vista organizzativo e amministrativo. Il progetto dispone di un budget di 380.000 € in tre anni, il che è una straordinaria risorsa rispetto ai nostri bilanci annuali (da alcuni anni di circa 50.000 € l'anno). Tuttavia, il Progetto EUROS ha una importante limitazione: le spese ammesse includono personale di coordinamento, mobilità, servizi di supporto e spese di gestione, ma NON includono reattivi e strumentazione di laboratorio, NON borse di studio per ricercatori. Questa limitazione comporta la necessità di disporre di risorse aggiuntive, da riversare nell'attività del progetto, per sostenere le spese non ammesse dalla Commissione Europea. Amici, fate del vostro meglio per superare voi stessi in generosità, in attività di raccolta fondi. Fate in modo – vi prego! – che il bilancio 2000 superi ogni precedente. Questo è materialmente possibile. Al 30 novembre 2000, le entrate non sono lontane dal nostro record del 1999. Sappiamo che molti di voi si sono attivati in modo straordinario. Col vostro aiuto, ce la faremo.

Giovanni Pagano

[Questo Notiziario viene redatto in anticipo rispetto agli altri anni, a fine novembre. Pertanto manca il rapporto di fine anno del Tesoriere, che sarà accluso con completezza nel prossimo numero].

«CHE NON SAPPIA LA MANO DESTRA...»

«...Quello che fa la mano sinistra». Con questa citazione evangelica si deve porre oggi l'espressione della nostra gratitudine verso i nostri benefattori. Gli scorsi anni, sul Notiziario Fanconi figuravano i nomi dei nostri amici che più si erano distinti per i loro contributi personali o per la loro attività di raccolta di fondi. Quest'anno, dovremo conservare il silenzio sulla identità degli amici che ci hanno aiutato. Ciò è dovuto a una interpretazione della legge sulla privacy, su cui posso avere qualche perplessità, ma che non mi sento di trascurare. La perplessità è dovuta sia al desiderio di esprimere un pubblico ringraziamento ai nostri benefattori, sia al fatto che il nostro "fratello maggiore", il Fanconi Anemia Newsletter del FARF, regolarmente pubblica gli elenchi dei soci che si sono particolarmente distinti con le donazioni personali o la raccolta di fondi. Comunque, grazie a tutti i nostri amici!

DA UN NUOVO AMICO DELL'AIRFA UNA PROPOSTA PER LA RACCOLTA DI FONDI

Vorrei suggerire una mia personale (e forse un po' bizzarra) idea di cercare di fare qualcosa per il mio prossimo senza purtroppo possedere tempo libero e/o alcuna risorsa finanziaria.

Mi occupo da oltre 10 anni di acquisti in Azienda ed i fornitori coi quali lavoro, ogni anno a Natale mi inviano regali e omaggi che sono certamente molto utili ed apprezzati, ma dei quali posso fare a meno. Di qui, l'idea di provare a far convertire i soldi che spenderanno per regali al sottoscritto, in denaro utile a qualcosa. Cio' che mi sono messo in testa e' di inviare, entro la fine del mese di novembre, una mia lettera manoscritta e con i giusti termini richiedere ai destinatari di non spendere soldi per omaggi al sottoscritto, ma di devolvere gli stessi importi a qualcuno o a qualcosa che io avrei definito.

Recentemente ho fatto conoscenza, in Internet, col padre di una bambina colpita da anemia di Fanconi, che mi informato dell'AIRFA e di ciò che succede a causa di questa malattia. Mi ha parlato di Lei, fornito il Suo indirizzo e-mail ed il numero telefonico, chiedendomi in caso di necessita' di rivolgermi direttamente proprio al Presidente. Poiche' vorrei metterci «AIRFA» nella mia lettera, ma non essendo esperto in cose del genere vorrei sapere se Lei gentilmente puo' aiutarmi:

- per prima cosa avrei bisogno di un numero di conto corrente, un indirizzo completo ed una causale per indirizzare senza ombra di errore gli importi di coloro che aderiranno a questa mia iniziativa;
- eventualmente conoscere se, come Associazione, avete in preventivo qualcosa per aiutare la Vs. ricerca (una macchina, una attrezzatura che vi possa essere utile per...);
- una descrizione medica in poche righe sulla malattia, che possa essere compresa da chi, come me, non conosce la medicina;
- varie ed eventuali: accetterò molto volentieri ogni consiglio che vorrà inviarmi.

Tengo ad informarLa che anche se questa idea avrà successo, la somma di denaro che riusciremo ad ottenere per AIRFA non sarà rilevante; questo perché non tutti i miei fornitori avranno la possibilità di aderire all'iniziativa ed anche perché non saranno sicuramente tanti. Spero comunque che, anche se piccolo, questo mio lavoro potrà essere utilizzato per qualcosa di utile.

Attendo una Sua risposta ed un Suo personale parere su questa idea (e della sua utilità alla Vs. Associazione).

Distinti saluti.

Fabio Ferrarini

Modena

MARY, IL SORRISO

Il ricordo luminoso di Maria Cipriano

E' andata via, in qualche altrove che la allietta. Ieri, 24 novembre 2000, Mary ha lasciato il marito Daniele, i genitori, la sorella Giovanna e i suoi molti amici, tra cui chi scrive. Ci ha lasciato nel dolore di non potere più sentire la sua voce o incontrare i suoi sguardi profondi, che ti giungevano dentro.

Mary Cipriano era una giovane di Ravenna. Aveva costruito una esistenza sana, sorridente, nonostante la sua malattia, che combatteva da anni con incredibile coraggio e voglia di «farcela». In questo era aiutata dall'amore da cui era circondata e, in modo esemplare, dalla competenza e dedizione dell'équipe diretta dal Dr. Alfonso Zaccaria all'Ospedale S. Maria delle Croci di Ravenna. Mary aveva poco più di trenta anni, portati con le sofferenze fisiche che subiva da anni, ma che non ne avevano alterato i tratti di bellezza, che rammentavano le attrici del primo cinema muto.

Negli ultimi mesi, aveva ingaggiato una lotta inaudita con il male che la colpiva. Non si lasciava andare a lamenti o all'abbattimento, anzi era lei a suscitare un sorriso con una battuta di spirito, o a fare programmi per l'avvenire. Mi aveva promesso una visita per la prossima primavera, quando «si sarebbe rimessa». In qualche modo ci faremo ancora delle visite, Mary. Il ricordo di te resterà nelle nostre lotte, nel piccolo ma necessario lavoro di ogni giorno.



Mary Cipriano

GAETANO SELLATO

UNA VITA DIFFICILE

Un'altra giovane vita è stata stroncata dall'anemia di Fanconi. Gaetano, un ventenne di Avellino, non ha resistito a una grave complicazione della malattia.

In giovane età, Gaetano ha attraversato episodi di una difficile vita da adulto, che la nostra comunità ha seguito con attenzione e smarrimento. Gaetano ha reagito con fermezza, attraversando gravissime sofferenze. Lo scorso marzo ha smesso di soffrire, lasciando la madre, la nostra amica Erminia, nel dolore inconsolabile. Addio, Gaetano, lotteremo per evitare ad altri giovani di subire le tue sofferenze.



Gaetano Sellato

30 novembre 2000

CONVOCAZIONE DI ASSEMBLEA

A tutti i Soci Ordinari e Sostenitori

E' indetta l'Assemblea ordinaria dei Soci per il 2001. L'Assemblea si terrà, in prima convocazione, alle 23,00 del 9 marzo 2001 presso la Sede sociale e, in seconda convocazione, **alle 16,00 di sabato 10 marzo 2001, presso la Sede Sociale in via S. Rocco 14, 80078 Pozzuoli (Napoli)**. Saranno all'ordine del giorno i seguenti argomenti:

a) approvazione del Bilancio Consuntivo 2000 e del Bilancio Preventivo 2001; b) elezione degli Organi Sociali; c) discussione sull'organizzazione delle attività sociali.

I libri contabili sono disponibili presso la Sede sociale. Preghiamo i Soci impossibilitati a partecipare all'Assemblea di inviare a chi riterranno più idoneo l'allegata delega di partecipazione alla votazione.

Il Presidente
Giovanni Pagano

Il Segretario
Margherita Cottino

✂ ✂ ----- ✂ ✂

DELEGA

(da inviare alla Sede AIRFA in busta chiusa, con annotazione «Delega Assemblea»)

I sottoscritt.....

residente in, cap..... via

delega 1 Sig. a partecipare, in sua vece, all'Assemblea ordinaria AIRFA.

Data.....

Firma.....

✂ ✂ ----- ✂ ✂

AIRFA: Via S. Rocco, 14
80078 Pozzuoli (NA)
Tel.: 0335-6910060; 081-3031883; (ore 9-13 e 16-20);
Fax: 081-3031140; -2296625
E-mail: fanconiass@tin.it;
C/c postale: 17987801
Coordinate bancarie: c/c 1089 Banca Nazionale del Lavoro,
Ag. 10 Napoli; ABI 1005; CAB 3413

L'AIRFA, fondata il 1.VI.1989, è iscritta al Registro Regionale Campano delle Associazioni di Volontariato (L. 266/91 e L.R. 9/93).

Consiglio Direttivo: D. Del Principe (Presidente Onorario); G. Pagano (Presidente); A. Parente (Vice-Presidente); D. Brosio (Tesoriere); M. Cottino (Segretario); M. Coletta; C. Illibato; I. Lordi; G. Melluso; G. Tagliacozzo.

Referenti Clinico-Scientifici: P. Degan (Genova); D. Del Principe (Roma); P. Di Bartolomeo (Pescara); C. Dufour (Genova); A. Di Lonardo (Benevento); H. Joenje (Amsterdam); L.G. Korkina (Mosca); B. Nobili (Napoli); B. Rotoli (Napoli); A. Savoia (S. G. Rotondo); L. Zanesco (Padova); A. Zatterale (Napoli).

Stampato dalla Ditta G. Calabrò, Napoli