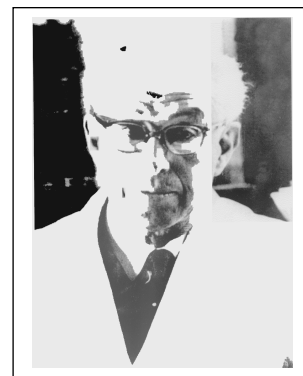


NOTIZIARIO FANCONI



Guido Fanconi

N. 20 ANNO XII, novembre 2002

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SULL'ANEMIA DI FANCONI

Via San Rocco, 14 - 80078 Pozzuoli (NA)

Tel.: 081-3031883; 335-6910060 - Fax: 081-3031140; 081-2296625

E-mail: fanconiass@tin.it; Sito web: www.europroject.it

PROGRESSI DECISIVI

Nuove ricerche sui meccanismi di base nell'anemia di Fanconi

Il 2002, un anno che ricorderemo, segnato da una crescita delle nostre conoscenze sui meccanismi di base nell'anemia di Fanconi. Fra molti lavori spiccano due studi, rispettivamente del gruppo di Manfred Schweiger all'Università Libera di Berlino e del gruppo di Johnson Liu agli NIH di Bethesda (Maryland, USA). Il lavoro di Berlino (Kontou et al. *Oncogene* 21:2406-2412, 2002) ha fornito ulteriori prove del rilievo della tioredoxina nell'anemia di Fanconi. La tioredoxina è una proteina con un ruolo-chiave nel mantenimento di numerosi equilibri cellulari. Lo studio di Bethesda (Futaki et al. *Carcinogenesis* 23:67-72, 2002) ha dimostrato l'associazione del prodotto del gene di gruppo G (FANCG) con un enzima della famiglia dei citocromi (CYP2E1). Il ruolo dei citocromi nella biotrasformazione degli agenti tossici stabilisce un nesso diretto tra la proteina FANCG e il mantenimento degli equilibri redox.

Quest'anno è stato caratterizzato da un'attività intensa senza precedenti, grazie al pieno svolgimento del Progetto EUROS. Appena i dati saranno pubblicati, avremo novità di qualche rilievo da riferire ai nostri lettori.

IN MEMORIA DEI GIOVANI CHE CI HANNO LASCIATO Nuovi lutti nella nostra comunità

Lo sgomento per la perdita dei nostri giovani ci unisce nella solidarietà per le famiglie colpite. L'impegno per impedire che si ripetano nuovi lutti è più concreto che una dichiarazione morale.

Articoli in pp.3

Progetto EUROS: Convegno a Pertisau

Servizio in p.



Campania: Progetto Regionale sull'Anemia di Fanconi

Servizio in p. 6



Manifestazioni in favore dell'AIRFA

servizio a p. 3

Progressi in Italia nei trapianti di midollo

servizio a p. 7

PROGETTO EUROS:

Completati il reclutamento dei pazienti e le analisi, verso la pubblicazione dei risultati

Il 2002 è trascorso e sta terminando senza un attimo di tregua. Reclutare pazienti, genitori, persone sane (i "controlli") attraverso 11 centri clinici in Italia e in Turchia e, quando necessario, eseguendo i prelievi e i trattamenti dei campioni, anche a domicilio. Processare il materiale, archiviare i dati e inviare i campioni ai diversi laboratori partecipanti. Dare fretta e disturbare un po' di persone prese da altri impegni che ritardavano una risposta o un appuntamento...

Salvo integrazioni previste per i prossimi mesi, l'attività di reclutamento è conclusa dallo scorso ottobre. Il numero di persone reclutate sfiora un totale di 500: un risultato ottenuto grazie alla partecipazione di un gruppo di clinici e ricercatori, tecnici e infermieri appartenenti ai centri clinici e all'unità di coordinamento del Progetto. I numeri di persone reclutate per le varie condizioni esaminate sono superiori a ogni studio condotto in precedenza. Questo è vero, naturalmente, per l'anemia di Fanconi, in cui sono stati reclutati 80 pazienti (senza o dopo trapianto) e 77 genitori. E' anche vero per altre patologie studiate nel Progetto, tra cui alcune molto rare, come ad es. la sindrome di Werner, per cui anche un numero di cinque pazienti ha rappresentato un risultato quanto mai positivo.

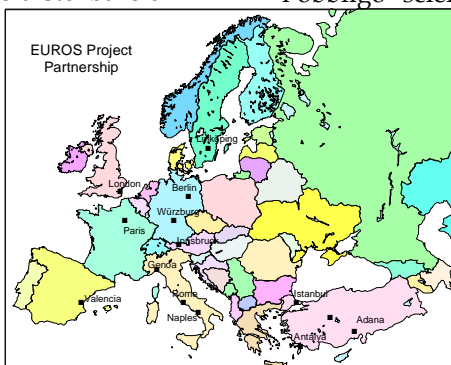
I ricercatori dei laboratori impegnati nelle analisi, appartenenti a otto istituzioni di cinque Paesi, hanno prodotto una mole di dati senza precedenti, attualmente in corso di completamento ed elaborazione. Alcune evidenze sono già emerse, in linea o perfino oltre le ipotesi formulate nella proposta di ricerca originaria. Purtroppo, l'obbligo scientifico di diffondere dati soltanto

dopo la loro pubblicazione nelle riviste qualificate impedisce, in questo numero del Notiziario Fanconi, di riferire i risultati di questi studi.

Oltre ai dati analitici, lo svolgimento del Progetto ha condotto ad altre implicazioni impreviste nella proposta di ricerca. Alcuni risultati hanno portato alla rilettura di alcune

informazioni documentate in letteratura. Per l'anemia di Fanconi, numerosi sintomi e complicazioni sono stati riferiti, finora, come una serie frammentaria di osservazioni, di cui si può proporre una interpretazione unificante, in base ai risultati ottenuti nel Progetto.

L'altra esperienza, sorta dallo svolgimento del Progetto, è stata di natura umana. Entrare in contatto diretto con le persone colpite dalle varie malattie studiate ci ha condotto all'esperienza di svariate sofferenze ed ha accresciuto il più profondo senso di solidarietà per le persone toccate da mali così gravi.



PROGETTO EUROS

Attività di reclutamento aggiornata al 7 ottobre 2002

Anemia di Fanconi		Sindrome di Werner	
Pazienti	53	Pazienti	5
Pazienti (post-TMO)	27	Genitori	3
Genitori + Fratelli/Sorelle	77 + 9	Xeroderma Pigmentosum	
Atassia telangiectasia		Pazienti	8
Pazienti	24	Genitori + Figli (dei pazienti)	5 + 2
Genitori + Fratelli/Sorelle	41 + 2	Fratelli/Sorelle	2
Fibrosi Cistica		Miscellanea	
Pazienti	11	Pazienti	7
Sindrome di Bloom		Genitori + Fratelli/Sorelle	11 + 3
Pazienti	4	Controlli adulti	54
Genitori + Fratelli/Sorelle	6 + 2	Controlli pediatrici	46
Sindrome di Down		TOTALE	456
Pazienti	26		
Genitori + Fratelli/Sorelle	17 + 11		

Storia di un trapianto napoletano

Casalnuovo, 8/11/02

Nel 1999 a Martina e Francesca fu diagnosticata l'anemia di Fanconi. Martina e Francesca sono le nostre bimbe. Come spiegare cosa si prova, non esistono parole capaci di raccontare di quel macigno che ti comprime il cuore, che ti toglie il respiro, di quel crampo allo stomaco che ti procura delle fitte intense, inarrestabile, di quelle notti insonni passate a fissare le bimbe.

Angoscia e paura diventano le compagne dei tuoi giorni.

Presa però coscienza di quella che era diventata la nostra realtà, cominciammo a programmare il futuro, ma l'unico obiettivo era combattere l'anemia di Fanconi. Sarebbe difficile raccontare tutto quello che è avvenuto nei tre anni che hanno portato nostra figlia Martina al trapianto, ecco perché ci limiteremo a raccontare ciò che è avvenuto nell'ultimo anno.

Sembrerà strano sentirci parlare di fortune, eppure ne abbiamo avute tante, la diagnosi precoce, i controlli accurati, le cure appropriate ci hanno permesso di "costruire" la guarigione delle bimbe. Nel frattempo, è nata Mariapia, dono del cielo, che ci ha regalato con la sua anche la vita delle sorelline. Con un tempismo strano la nascita di Mariapia ha coinciso con il peggiorare delle condizioni di Martina, siamo quindi stati chiamati a decidere subito sul da farsi. Non abbiamo però, impiegato molto a decidere di restare tra quegli amici che da sempre avevano saputo consigliarci.

Questa nostra lettera ha un duplice scopo:

- 1. rendere gli amici dell'Associazione partecipi della nostra gioia per la guarigione di Martina;*
- 2. rendere merito al "Centro Trapianti Serena Tracaro" diretta dal Dr. Mimmo Ripaldi e al reparto di Oncoematologia dell'Ospedale Pausillipon diretto dal Prof. Enzo Poggi. A loro, al Dr. Giuseppe Menna e a tutti i loro collaboratori va il nostro ringraziamento più grande per aver reso una realtà il trapianto Fanconi anche nella nostra città.*

Nunzia e Antonio Porritiello

LE MANIFESTAZIONI PRO-AIRFA

Si è tenuta l'8 dicembre a Milano una manifestazione benefica organizzata dal Consiglio di Zona 6 del Comune di Milano. Allo spettacolo ha partecipato il cantante Memo Remigi, che ha raccomandato al pubblico di aderire alla solidarietà nei confronti della nostra Associazione, rappresentata con un banco all'ingresso della sala dai nostri amici - sempre attivi da anni - Cecilia e Attilio Frassanito. Un grazie di cuore a tutte le persone che hanno reso possibile questa iniziativa!

In questa stessa data più a sud e precisamente a Ceccano in Provincia di Frosinone si teneva un'altra manifestazione organizzata in occasione della Fiera dell'Immacolata Concezione. Tale iniziativa è stata resa possibile grazie alla collaborazione dei nostri amici Fabio e Maria Di Mario che negli ultimi due anni aderiscono con continuità alle campagne di raccolta fondi dell'AIRFA.

Un ringraziamento generale a tutti coloro che hanno organizzato manifestazioni di cui non siamo a conoscenza.

Il Convegno di Pertisau

Si è tenuto a Pertisau, in Tirolo (Austria) dal 3 al 5 maggio, il 3° Convegno del Progetto EUROS. Organizzato da Manfred Schweiger (Berlino) e Monica Hirsch-Kauffmann (Innsbruck), il convegno ha visti riuniti quasi tutti i Partecipanti al Progetto. Il convegno è stato una importante occasione per riferire i risultati acquisiti dai singoli gruppi e, soprattutto, per interfacciare le esperienze dei Partecipanti in uno scenario unico. Quindi è stato possibile delineare gli sviluppi del

Progetto, a circa un anno dalla sua scadenza, nel marzo 2003. Alla luce dei risultati riferiti nel corso della riunione e di una revisione della letteratura recente, si è reso possibile un riesame critico dell'anemia di Fanconi. A partire dal Convegno di Pertisau, disponiamo ora di una visione rinnovata della malattia, in cui non solo il decorso ematologico e le note complicazioni neoplastiche, ma una serie di altri sintomi (ad es. endocrinologici) risultano interconnessi in una visione unificante.



La tioredoxina nell'anemia di Fanconi

La tioredoxina è una proteina a basso peso molecolare (circa 11.000 dalton) presente in tutti gli organismi e che svolge, assieme al sistema del glutatione, una serie di ruoli essenziali nel mantenimento dello stato redox. Se questo viene alterato, le cellule vanno incontro a squilibri, noti nel loro insieme come "stress ossidativo".

Il gruppo di Manfred Schweiger, all'Università Libera di Berlino, studia da anni il ruolo della tioredoxina nell'AF, chiamata in causa direttamente nella instabilità cromosomica spontanea delle cellule AF. Nel 1998, Ruppitsch e Coll. avevano riferito che cellule AF, trasfettate per produrre livelli accresciuti di tioredoxina, divenivano insensibili alla tossicità da diepossibutano e da mitomicina C, tipiche delle cellule Fanconi (Ruppitsch et al. *FEBS Lett* 422:99-102, 1998). Quest'anno, il gruppo di Schweiger ha pubblicato un altro articolo rilevante per la comprensione dei ruoli della tioredoxina nell'AF. Kontou e Coll. hanno esaminato varie linee di fibroblasti AF, osservando che la tioredoxina risulta a livelli fortemente diminuiti rispetto al normale (Kontou et al. *Oncogene* 21:2406-2412, 2002). Questo dato, ottenuto su colture cellulari, richiede conferma in vivo. Grazie alla partecipazione del gruppo di Schweiger al Progetto EUROS, sono in corso determinazioni della tioredoxina su plasma di pazienti con AF. I risultati saranno presto completati e pubblicati.



Le proteine FANCC e FANCG e la biotrasformazione redox degli agenti tossici

Era noto dal lavoro di Kruyt e Coll. del 1998 che la proteina codificata dal gene Fanconi C (FANCC) risulta associata con un enzima coinvolto nel metabolismo di agenti tossici, mutageni e cancerogeni, cioè la NADPH citocromo P450 reduttasi (*Blood* 92:3050-3056, 1998). Un ulteriore studio sulla proteina FANCC ne aveva dimostrato l'associazione con un altro enzima coinvolto nella detossificazione, la glutatione S-transferasi (Cumming et al. *Nature Med* 7:814-820, 2001). Si configurava quindi la possibile interpretazione del duplice coinvolgimento di FANCC nella modulazione sia dell'attivazione metabolica che della detossificazione dei mutageni/caancerogeni (Pagano *Carcinogenesis* 21:1067-1068, 2000).

Analogamente alla FANCC, Futaki e Coll. hanno dimostrato l'interazione del prodotto del gene G, FANCG, con un altro enzima della famiglia dei citocromi (CYP2E1) (Futaki et al. *Carcinogenesis* 23:67-72, 2002). Quindi, la FANCG risulta implicata nella biotrasformazione redox dei mutageni/cancerogeni.

Peraltro, è noto che FANCC e FANCG, assieme alle altre proteine FANCA e FANCF, partecipano alla costituzione del complesso proteico Fanconi. Quindi, il coinvolgimento di FANCC e FANCG nella modulazione di eventi redox-dipendenti nella biotrasformazione dei tossici, indica il rilievo di questi eventi nel fenotipo dell'AF.

PER I NOSTRI ANGELI

"... e quando il cammino si farà pesante, io ti sarò compagno di viaggio. Come vento soffierò sul tuo spirito, per sempre al tuo fianco con amore eterno..."

Papà

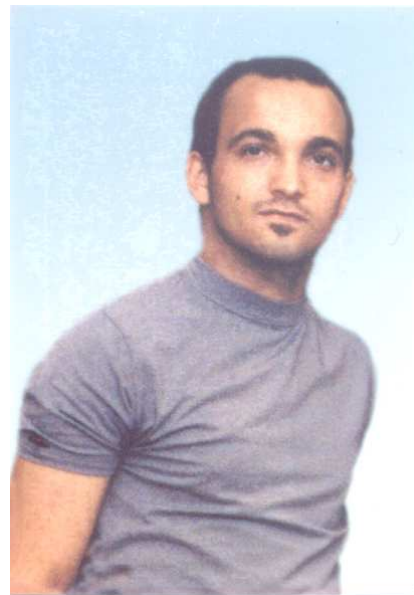


Angelica Gscheider

Angelica è nata a Roma il 29 maggio 1989 e ci ha lasciati a Berlino il 15 luglio 2002.

"... Credo che di molti viaggi la partenza ne rappresenti l'unico vantaggio. Muoviamo idee ed interessi alla ricerca di finalità sconosciute ma le foglie che cadono e la pioggia che scroscia in qualche città non ispira come il sole e il mare di altre. Ritroviamo il senso in prossimità del confine, siamo vicini a casa.

Alberto



Alberto Mignone

Alberto è nato a Napoli il 5 maggio 1980 e ci ha lasciati a Berlino il 28 maggio 2002.

🌸🌸🌸🌸 DAL TESORIERE 🌸🌸🌸🌸

Cari amici,

Qui di seguito la situazione economico-finanziaria dell'Associazione al 30 novembre 2002:

Consuntivo 2002	
Contributi da soci, donazioni e lasciti	7.660,00
Proventi netti da manifestazioni varie	32.330,00
Spese di gestione	<u>14.100,00</u>
Disponibilità attiva	25.890,00
Disponibilità precedente	<u>16.799,00</u>
Disponibilità totale	42.689,00
Erogazioni	<u>22.000,00</u>
Disponibilità fine esercizio	20.689,00

Non è opportuno procedere al confronto con il preventivo 2002 in quanto, a tutt'oggi, mancano operazioni di uscite e di entrate tipiche del mese di dicembre. Comunque, si può affermare che le spese di gestione sono state contenute nei limiti del possibile, destinando il resto degli introiti alle uscite istituzionali con particolare riguardo alle borse di studio.

La disponibilità di fine esercizio sarà utilizzata per impegni già assunti: tra questi attrezzature di laboratorio, borse di studio, pubblicazioni scientifiche e divulgative e acquisto reagenti.

Domenica Brosio



LE ATTIVITÀ DELLA NOSTRA ASSOCIAZIONE

Raccolta fondi anno 2002

Cari amici!

Grazie all'aiuto di voi tutti quest'anno è stato davvero un anno importante per la crescita economica della nostra Associazione. Grazie alle due raccolte di fondi organizzate a Natale 2001 e Pasqua 2002 abbiamo raggiunto la somma netta complessiva di € 46.794,00. Attualmente è in corso la campagna di Natale 2002 e speriamo di ottenere gli stessi risultati della campagna precedente. Un grazie di cuore a tutti coloro che hanno partecipato anche solo con un minimo contributo. E ancora grazie a tutti coloro che hanno organizzato manifestazioni pubbliche offrendoci l'opportunità di diffondere la conoscenza dell'AF.

Trovate di seguito una tabella esplicativa delle due Campagne di raccolta fondi:

	Natale 2001	Pasqua 2002
Entrate	56.165,00	32.492,00
Uscite	26.105,00	15.358,00
Totale netto	29.660,00	17.134,00

APPELLO URGENTE!

Amici, negli ultimi tre anni, le risorse dell'AF, provenienti dai vostri contributi, sono state dedicate in gran parte a integrare il Progetto EUROS, per le voci di spesa non sostenute dalla Commissione Europea, come ad esempio borse di studio e materiali di laboratorio. Nel prossimo marzo 2003, il Progetto EUROS sarà terminato e con esso, questa enorme "scommessa" che ci ha visti impegnati a fare uno straordinario passo in avanti per comprendere le basi dell'anemia di Fanconi.

Non finirà, con il Progetto EUROS, il nostro impegno, scientifico ma anche finanziario. E' prevedibile una crisi, dovuta a uno squilibrio tra l'esigenza di far fronte a spese accresciute, senza l'apporto del contributo europeo.

E' NECESSARIA UNA MOBILITAZIONE SENZA PRECEDENTI, NELLA RACCOLTA DI FONDI DELL'AF.

CON L'AIUTO DI VOI TUTTI, POTREMO COMPLETARE GLI STUDI INTRAPRESI GRAZIE AL PROGETTO EUROS. NON E' FANTASIA, MA CONCRETA PROSPETTIVA, SCONFIGGERE L'ANEMIA DI FANCONI.

Borse di Studio

Quest'anno l'associazione ha assegnato una borsa di studio al Dr. Fulvio D'Amico nella gestione del Registro Nazionale Fanconi.

La sua attività è stata caratterizzata da una revisione del Registro, in particolare delle schede e dei dati. Questo allo scopo di integrare le schede esistenti con i dati più recenti, e cercare di rendere le stesse più chiare nella descrizione dei dati clinici e di laboratorio, elaborando una nuova veste grafica delle schede del Registro.

In particolare, oltre all'inserimento delle schede dei nuovi pazienti, è stato curato l'aggiornamento dei dati dei pazienti viventi, stimolando la cooperazione con alcuni medici finora poco collaborativi.

Questo lavoro di riordino ha reso possibile una maggiore divulgabilità e utilizzazione delle schede del Registro, accrescendone l'utilità sia per la ricerca sia sotto il profilo diagnostico/ assistenziale. Inoltre, l'attività del Dr. D'Amico si è rivolta alla valutazione di nuove notizie scientifiche e pubblicazioni sull'anemia di Fanconi per migliorare l'attività diagnostica e di assistenza svolta dal Servizio di Citogenetica diretto dalla Dr.ssa Adriana Zatterale.

Un'altra borsa di studio è stata assegnata alla Dr.ssa Paola Manini, collaboratrice del Prof. Marco D'Ischia, dell'Università di Napoli "Federico II", per l'esecuzione di ricerche su markers di stress ossidativo in pazienti affetti da Anemia di Fanconi e da altre malattie genetiche nell'ambito del progetto Euros.

Grazie alla sua collaborazione si sono raggiunti risultati rilevanti all'interno del progetto.

Acquisto materiali di ricerca

Tra le varie attività dell'AIRFA, una delle più importanti è quella di acquistare materiali che servono a velocizzare il lavoro di ricerca di studiosi. Nel corso del 2002 l'associazione ha provveduto all'acquisto di materiali per la ricerca, in particolare per gli studi in corso nei laboratori del Prof. Marco D'Ischia, del Prof. Walter Malorni, del Prof. Federico Pallardò e del Dr. Giovanni Pagano.

Il "Progetto Fanconi" della Regione Campania

L'Assessorato Regionale alla Ricerca scientifica della Regione Campania ha attribuito un finanziamento per un Progetto rivolto a migliorare le possibilità diagnostiche dell'anemia di Fanconi. Il Progetto è coordinato dalla Dr.ssa Adriana Zatterale, Direttrice del Servizio di Citogenetica all'Ospedale "Elena D'Aosta" ASL NA 1. L'obiettivo del Progetto è fornire uno screening per i gruppi di complementazione di AF più frequenti, per la prima volta in Italia (molto costoso all'estero), utile per i pazienti e le loro famiglie. Questo lavoro affidato alla Dr.ssa Rita Calzone è iniziato già da diversi mesi portando a dei primi incoraggianti risultati. A questo progetto partecipano la Dr.ssa Anna Savoia del Tigem a Napoli e dal Prof. Fulvio Della Ragione della 2° Università di Napoli.

Il Registro Italiano Anemia di Fanconi ha ricevuto il riconoscimento della Regione Campania, inserendo il Registro nel Piano Sanitario Regionale 2002-2004 (BURC numero speciale 1802). Questo riconoscimento pone l'anemia di Fanconi in una posizione di particolare attenzione nella sanità pubblica.

Nella scheda a lato sono illustrati i dati aggiornati del Registro.

Adriana Zatterale

Dati Registro Fanconi		
N. Pazienti Registrati	Uomini	Donne
118	62	56
di cui viventi		
67	36	31
Pazienti trapiantati	Donatore consanguineo	Donatore non consanguineo
45	27	18
	(22 viventi)	(3 viventi)

AIRFA**Via S. Rocco, 14, 80078 Pozzuoli (NA)**

Tel.: 335-6910060; 081-3031883; (ore 15-19);

Fax: 081-3031140; -2296625;

E-mail: fanconiass@tin.it;

Sito web: www.europroject.org;

E-mail: info@europroject.org (Informazioni di carattere generale);

gbpagano@europroject.org (Coordinatore del Progetto EUROS);

fpanzeri@europroject.org (Ass. Coordinamento Progetto EUROS);

C/c postale: 17987801;

Coordinate bancarie: c/c 1089 Banca Nazionale del Lavoro, Ag.

10 Napoli, ABI 1005; CAB 3413.



L'AIRFA ONLUS, 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: G. Pagano (Presidente); A. Parente (Vice-Presidente); D. Brosio (Tesoriere); M. Cottino (Segretario); A. Amendola; M. Coletta; C. Illibato; G. Melluso; G. Tagliacozzo.

Referenti Clinico-Scientifici: P. Degan (Genova); P. Di Bartolomeo (Pescara); M. d'Ischia (Napoli); C. Dufour (Genova); A. Di Lonardo (Benevento); H. Joenje (Amsterdam); B. Nobili (Napoli); B. Rotoli (Napoli); A. Savoia (Napoli); L. Zanesco (Padova); A. Zatterale (Napoli).

12 dicembre 2002

CONVOCAZIONE DI ASSEMBLEA

A tutti i Soci Ordinari e Sostenitori

E' indetta l'Assemblea ordinaria dei Soci per il 2003. L'Assemblea si terrà, in prima convocazione, alle 23,00 del 21 marzo presso la Sede sociale e, in seconda convocazione, alle 16,00 di sabato 22 marzo 2003, presso la Sede sociale in via S. Rocco 14, 80078 Pozzuoli (Napoli). Saranno all'ordine del giorno i seguenti argomenti:

a) approvazione Bilancio Consuntivo 2002 e Bilancio Preventivo 2003; b) 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»

Isottoscritt.....
residente in (.....) , cap..... via
delega I Sig. a partecipare, in sua vece, all'Assemblea ordinaria del 22.III.2003.
Data..... Firma.....

✂ ✂ ----- ✂ ✂