

NOTIZIARIO

FANCONI



Guido Fanconi

N.7 ANNO IV, Luglio 1994

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA
SULL'ANEMIA DI FANCONI
AIRFA
via Santa Lucia 97, 80132 NAPOLI**

POSITIVI RISULTATI NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON G-CSF

Studiosi americani riferiscono l'applicazione clinica del fattore di crescita emopoietico G-CSF: migliorati i livelli di granulociti in 5 su 6 pazienti Fanconi

Camp Sunshine (Maine, USA), Maggio 1994. Con un'avvincente relazione, il Dr. Wayne Rackoff di Indianapolis, all'incontro delle famiglie Fanconi americane, ha presentato i risultati dell'impiego di un fattore di crescita emopoietico, il G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)*. [v. scheda informativa a p.2] nell'anemia di Fanconi.

Il Dr. Rackoff e i suoi colleghi seguono dal 1993 sei pazienti Fanconi, trattati con G-CSF. I criteri per ammettere i pazienti allo studio erano: a) mancanza di un donatore consanguineo (fratello o sorella) per un trapianto di midollo; b) bassi livelli di granulociti (<1000/mmc) e, c) assenza di leucemia o di mielodisplasia. In cinque dei sei pazienti vi è stato un aumento dei granulociti neutrofili, ma tre di essi avrebbero avuto anche un aumento dei valori dell'emoglobina e delle piastrine. Secondo l'esperienza del Dr. W. Rackoff, i pazienti AF che hanno dato le migliori risposte erano gli stessi che

continua in pag.2

FINALMENTE!

**L'AIRFA E' ISCRITTA AL REGISTRO DEL
VOLONTARIATO IN CAMPANIA
(A presto nelle altre Regioni...)**

Ci siamo, finalmente: la Regione Campania ha approvato la nostra istanza e, dal 30 giugno, l'AIRFA è iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.

(continua in pag.2)

Di ritorno al Festival di Giffoni

Agosto 1993: l'AIRFA è ospite del Festival Internazionale del Film per i Giovani di Giffoni Valle Piana (Salerno).

Quella accoglienza, dovuta alla solidarietà di Claudio Gubitosi, direttore artistico del festival, significò la possibilità di apparire nel corso di una serata della manifestazione, in cui fu

(continua in pag. 2)

SPERIMENTAZIONE CON G-CSF

(segue da pag. 1)

che si trovavano sotto terapia con androgeni.
Prossimi obiettivi: prolungare le osservazioni sui pazienti in cura, estendere la casistica a nuovi pazienti (anche pazienti italiani?) e condurre sperimentazioni cliniche su associazioni di diversi fattori di crescita emopoietici.
Da tutti noi, un grazie ed un augurio di ulteriore successo ai medici che conducono questa sperimentazione innovativa. Ancora più forte, un grande augurio, con trepidazione, ai bambini Fanconi sottoposti a questo trattamento ed alle loro famiglie. Gioia per loro e per tutte le persone che vivono storie di sofferenza e di attesa...

** I fattori di crescita emopoietici sono delle proteine, in grado di "trasmettere messaggi" alle diverse linee cellulari che formano le cellule del sangue: ad esempio il G-CSF è attivo nel promuovere la crescita dei granulociti (un tipo di globuli bianchi spesso ridotti nell'anemia di Fanconi), mentre altri fattori di crescita sono in grado, ad esempio, di agire sui globuli rossi, o sulle piastrine. Importante novità circa le piastrine (spesso drammaticamente scarse nei pazienti Fanconi): è stata recentemente isolata la trombopoietina, il fattore di crescita attivo sulle cellule (megacariociti) che producono le piastrine.*



RICONOSCIMENTO

(da pag. 1)

E' stata una lunga e paziente attesa, che la sesta commissione della Regione Campania alla fine deliberasse l'iscrizione dell'AIRFA

al Registro del Volontariato, assieme a decine di altre Associazioni.

Superato questo scoglio, adesso siamo più forti, con la prospettiva di raggiungere obiettivi finora fuori dalla nostra portata. Purtroppo, il beneficio più diretto (e atteso), la deducibilità fiscale delle erogazioni, non sarà operante che dopo due anni dall'iscrizione al Registro del Volontariato. Trascorso questo periodo, i soci e le aziende che ci sosterranno potranno ottenere le deduzioni fiscali previste dalla legge sul volontariato (N.266 del 1991). A parte questo beneficio, l'AIRFA può fruire di diverse agevolazioni (v. scheda a pag. 3).

Tuttavia, questo aiuto non potrà sostituirsi alle iniziative che noi tutti dovremo portare avanti, se vogliamo che l'AIRFA possa veramente crescere. L'AIRFA siete tutti voi: se vogliamo contribuire a sconfiggere l'anemia di Fanconi, più che mai dobbiamo fare e non attendere. Il prossimo, essenziale obiettivo è di fronte ai nostri amici delle altre regioni: quanto prima dobbiamo ottenere il riconoscimento in tutte le regioni dove esistono soci AIRFA.



Festival di Giffoni

(da pag. 1)

possibile raccontare il dramma dell'anemia di Fanconi; tra l'altro, la serata fu l'occasione per proiettare il film di Mario Franco "L'Anemia di Fanconi: un Esperimento della Natura". Quell'incontro fece conoscere ad un vasto pubblico la nostra realtà ed i presentatori, Leo Gullotta e Mara Venier, comunicarono la promessa di Claudio Gubitosi che, per l'edizione 1994, gli incassi dei biglietti del festival saranno devoluti a favore dell'AIRFA...

E' trascorso un anno e la promessa di Gubitosi è mantenuta: grazie, Claudio! Avremo un nostro spazio al festival, saremo presenti (v. comunicato stampa in p. 4). Speriamo di avere una grande affluenza al festival: ne abbiamo davvero bisogno.

L'AIRFA e la legge sul volontariato

Con Provvedimento Legislativo dell'11 Agosto 1991 il Presidente della Repubblica ha promulgato la Legge n. 266 definita come "Legge quadro sul Volontariato".

La legge definisce l'attività di volontariato, disciplina le forme di associazionismo ed istituisce i pubblici registri che, iscrivendo le Associazioni dotate dei requisiti richiesti, consentono l'ottenimento di un giusto ed atteso riconoscimento pubblico per iniziative private che hanno un fondamentale carattere umanitario e sociale non solo integrativo ma, spesso, surrogatorio dei servizi pubblici previsti in materia di assistenza al cittadino.

Pur ricordando che tra le finalità riconosciute ci sono anche quelle di carattere civile e culturale, vale la pena di approfondire i profili che maggiormente interessano Associazioni come l'AIRFA caratterizzate da un complesso grado di interscambio fra funzioni di pura assistenza ed attività di ricerca.

La nostra Associazione, sin dalla sua costituzione, si è infatti occupata, in perfetto "assetto" volontaristico, di dare una concreta assistenza alle famiglie Fanconi colpite, oltre che dalla infausta diagnosi, dal conseguente sgomento culturale inflitto a chi, non addetto ai lavori, si sente descrivere in un linguaggio spesso puramente iniziatico, che il proprio caro è affetto da una malattia genetica, ai più sconosciuta, molto rara e quasi ignota nelle sue meccaniche evolutive.

E' proprio sulla siffatta condizione di indeterminazione che l'AIRFA ha fornito la sua prima importante prova, svolgendo efficacemente il compito di informare alle nostre famiglie con che cosa, esattamente, avevamo a che fare e quale era lo stato dell'arte delle possibili terapie.

L'AIRFA aveva, sin dall'inizio, immediatamente applicato i concetti del volontariato, ora richiamati dalla legge e relativi alla partecipazione, alla solidarietà ed al pluralismo, aprendo le sue conoscenze a tutti: famiglie, medici, ricercatori, e benefattori hanno da subito condiviso e collegialmente incrementato un patrimonio informativo portandolo al migliore livello di aggiornamento possibile.

"Conoscere per combattere" è un vecchio motto con il quale facciamo i conti tutti i giorni e che si sposa perfettamente con la costante attività di formazione, informazione e ricerca condotta dai volontari che aderiscono all'AIRFA.

Da oggi avremo un'arma in più: l'iscrizione ai registri del volontariato ci agevolerà infatti nel rapporto con tutte quelle grandi strutture, pubbliche e private, che richiedono una aderenza anche formale alle condizioni di erogazione dei contributi.

La legge consentirà, inoltre, la deducibilità fiscale dai redditi per le donazioni effettuate dai nostri benefattori consentendo un importante beneficio di ordine economico. Nel testo attuale della legge, purtroppo, si stabilisce un intervallo di due anni dall'iscrizione ai registri, per beneficiare della deducibilità delle donazioni fino a 2.000.000 di lire per le persone fisiche, o per le aziende, (nella misura della metà dell'erogazione) fino al 2% del fatturato o di 100.000.000 di lire. Speriamo vivamente che questa limitazione sia rivista con un opportuno emendamento nel testo della legge.

Intanto al più presto ci attiveremo per ottenere convenzioni con i soggetti pubblici al fine di incrementare gli investimenti destinati alla ricerca scientifica nonchè per l'avviamento di un centro servizi per le famiglie.

Tutte queste opportunità ed iniziative dipendono largamente dalla nostra volontà e dalla capacità di sensibilizzare tutti coloro che possono aiutarci. L'AIRFA esiste per merito dei suoi volontari e benefattori ed è sul costante impegno e sulla generosità di queste persone che maggiormente possiamo e potremo contare per raggiungere quell'obiettivo che sta progressivamente passando da una speranza ad un progetto effettivamente realizzabile...

Massimo Gscheider

18 Luglio 1994

**DAL GIFFONI FILM FESTIVAL UN AIUTO VITALE
PER LA RICERCA SULL'ANEMIA DI FANCONI:
L'AMMONTARE DEI BIGLIETTI DEL FESTIVAL SARA'
DONATO ALL'AIRFA**

Il Festival di Giffoni Valle Piana, accanto alla rassegna di cinema, accoglie questioni di interesse sociale, che collegano il momento artistico con riflessioni ed azioni di solidarietà. Per l'edizione 1994, il Giffoni Film Festival dedica le entrate dei biglietti all'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (AIRFA).

Quest'anno, il tema del festival è "Il sogno", che sarà percorso dalle opere presentate in programma. Al tempo stesso, qualcuno insegue un "sogno", quello di cambiare il futuro dei bambini e dei giovani colpiti da una malattia devastante, l'anemia di Fanconi. Realizzare questa speranza passa attraverso la crescita delle conoscenze sulla malattia: quindi, attraverso la ricerca scientifica. Per questo scopo, raccogliere ed assegnare fondi per la ricerca sull'anemia di Fanconi significa dare ai bambini colpiti la possibilità di condurre una vita normale.

Alcune persone - in diversi Paesi - hanno tentato di combattere questa malattia, aiutando in vari modi a "fare qualcosa". In Italia, questo è stato il caso dell'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (AIRFA). Tante storie individuali: dall'apprensione per un figlio segnato da un male inquietante, fino alle tragedie di bambini perduti, si sono cementate in un reticolo di solidarietà ed interesse per un numero crescente di studiosi, che hanno offerto il proprio contributo di idee, sacrifici e immaginazione.

Un sogno da realizzare, dunque, per cambiare il domani dei bambini colpiti dall'anemia di Fanconi. L'AIRFA è nata col proposito di "fare una differenza", tra un presente di angoscia e un domani di serenità. Passo dopo passo, aumentano le conoscenze sulla malattia e, con le conoscenze, la possibilità di trovare la cura. Con l'aiuto di chi ci dona un'ora del suo tempo o una moneta, o una nuova idea, possiamo farcela. Ce la faremo.

Un grazie di cuore a tutti!

IL PROGETTO EUFAR: UNA SFIDA INTERNAZIONALE, UN NOSTRO IMPEGNO

Abbiamo riferito nei numeri precedenti del Notiziario Fanconi (5 e 6) sul Progetto EUFAR (European Fanconi Anaemia Research), grazie ai contributi del Dr. Hans Joenje, dell'Università Libera di Amsterdam. Il progetto comporta la partecipazione di ricercatori di vari Paesi europei, che concentrano i loro sforzi e le rispettive competenze per affrontare diversi interrogativi posti dall'anemia di Fanconi. Per l'Italia, partecipa all'EUFAR la Dr.ssa Anna Savoia dell'Istituto di ricerca genetica di S. Giovanni Rotondo (FG), mentre il Prof. Luciano Pinto (Vice-Presidente dell'AIRFA) è il referente clinico dell'EUFAR per l'Italia.

Tra i numerosi obiettivi perseguiti dal progetto, un aspetto saliente riguarda la caratterizzazione genetica dei pazienti e delle loro famiglie. In particolare, ciò significa verificare, per ogni famiglia, l'appartenenza ad uno dei gruppi di complementazione (geni) Fanconi già noti e, in prospettiva, identificarne di nuovi. Questa parte dello studio, svolta in prevalenza nel laboratorio di Hans Joenje ad Amsterdam, è di fondamentale importanza per motivi sia teorici che pratici. Innanzitutto, è necessario conoscere le basi genetiche delle condizioni che oggi sono denominate, collettivamente, "anemia di Fanconi". In altri termini, dobbiamo conoscere le basi molecolari dell'AF. Dal punto di vista applicativo, questo lavoro è preliminare, nella prospettiva della terapia genica. Ovviamente, se siamo in possesso del gene in grado di correggere l'AF di gruppo C (il noto gene *FACC*, v. Notiziario Fanconi N. 4), solo i pazienti appartenenti a questo gruppo di complementazione saranno dei candidati per la terapia col gene *FACC*.

Questo studio è attualmente in corso con la partecipazione dei medici che seguono pazienti Fanconi in numerosi Paesi europei; dall'Italia, sono stati

inviati campioni di sangue di otto pazienti Fanconi e dei loro familiari, mentre altre spedizioni sono previste nel prossimo futuro. L'obiettivo complessivo è di caratterizzare l'assetto genetico di cento pazienti Fanconi di tutta l'Europa.

Intorno a questo lavoro, è aperta una onorevole sfida, al crocevia tra la scienza, la solidarietà e l'organizzazione e che possiamo riassumere in questi termini:

1. Hans Joenje ha chiesto al Fanconi Anemia Research Fund (USA) un contributo pari allo stipendio di un tecnico addetto alle colture cellulari, di 60.000 dollari per due anni;
2. gli amici americani hanno concesso la prima annualità per il 1994, mentre per il 1995 si sono dichiarati disponibili a contribuire per la metà della somma (30.000 \$), purchè le associazioni Fanconi europee contribuiscano per la somma restante;
3. sia l'AIRFA che le associazioni Fanconi di Francia, Germania, Regno Unito e Olanda, hanno espresso la disponibilità, in principio, di aderire alla proposta dell'associazione americana; in una riunione a Parigi il 19 marzo 1994, i rappresentanti delle cinque associazioni europee hanno concordato una suddivisione del contributo europeo a questa iniziativa;
4. la quota per cui l'AIRFA si è impegnata ammonta a 10.000 \$, da versare entro la fine del 1994.

Si tratta di un obiettivo della massima importanza strategica e ci vede, tutti, impegnati a non mancare. La possibilità di "onorare" questo compito dipenderà dalla sensibilità di tutti i nostri amici. Lo vedremo nei prossimi mesi; speriamo di darvi le migliori notizie nel prossimo numero.

UN FILO DI ARIANNA FINO A DALLAS E SAN DIEGO

Studiare altre patologie cercando nuove idee nella ricerca Fanconi

I nostri lettori sanno che l'anemia di Fanconi (AF) presenta delle anomalie nella chimica dell'ossigeno. Per riassumere in una frase una massa di informazioni, possiamo dire che gli esseri viventi sulla Terra hanno stretto un patto faustiano con l'ossigeno, di cui hanno assoluto bisogno ma che li consuma più o meno lentamente.

Oggi sappiamo, con particolari sempre più precisi, che diverse malattie e l'invecchiamento sono connessi strettamente con l'azione chimica dell'ossigeno (più precisamente, di alcuni derivati dell'ossigeno, denominati "radicali liberi", termine ormai invalso nell'uso corrente). Si riconoscono diversi meccanismi comuni, come la degradazione delle membrane cellulari, di alcuni componenti chimici delle cellule (DNA, proteine e lipidi), nel fenomeno che viene indicato come "stress ossidativo". Quindi, argomenti a prima vista lontani dall'AF, come l'invecchiamento, possono offrire informazioni preziose per accrescere le nostre conoscenze, o stimolare la nostra immaginazione.

Premessa noiosa, ma necessaria, per raccontar la nostra eccitazione all'inizio di marzo, quando un trafiletto su "La Repubblica" riferì di uno studio condotto alla Southern Methodist University di Dallas, Texas, dal gruppo di Raj-indar Sohal, appena pubblicato sulla rivista Science. Argomento dello studio: l'invecchiamento di un ceppo di moscerini, che veniva ritardato dalla presenza di una quantità tripla, rispetto al DNA normale, dei geni che codificano per due enzimi, la SOD (superossido dismutasi) e la catalasi, attivi come "spazzini" dell'ossigeno reattivo. I moscerini con questa caratteristica vivevano più a lungo e, anche in età relativamente avanzata (due mesi), avevano delle capacità fisiche simili a quelle osservate in età giovanile nei moscerini normali.

E' possibile immaginare un nesso con l'AF e lo studio di Sohal? Come nell'invecchiamento, anche nell'AF quegli enzimi appaiono in qualche modo coinvolti: alcuni studi hanno riferito che la SOD può ridurre l'instabilità cromosomica, mentre la catalasi si trova a livelli inferiori al normale in cellule da pazienti Fanconi. Quindi, la storia dei moscerini di Sohal suscitava delle assonanze che meritavano (e meritano) di essere approfondite.

Altra storia, molto meno "improvvisa", ma ugualmente avvincente: da anni il Dr. Bernard M. Babior, alla Scripps Clinic di San Diego, California, studia un sistema enzimatico denominato collettivamente "respiratory burst oxidase" (RBO). Questo enzima è chiamato in causa nella produzione di ossigeno reattivo, ad azione

antimicrobica, da parte dei globuli bianchi cosiddetti "fagociti professionali", quali i granulociti ed i macrofagi. L'attività della RBO risulta difettiva in un gruppo di condizioni congenite, indicate come granulomatosi cronica, in cui i pazienti sono soggetti ad infezioni ricorrenti, proprio per la incapacità dei fagociti di formare adeguate quantità di ossigeno reattivo e, quindi, di contrastare le infezioni. Da tempo, la lettura dei lavori di Babior destava un interesse particolare, in base alle nostre informazioni per cui, all'opposto della granulomatosi cronica, l'AF risulta caratterizzata da un eccesso di produzione di ossigeno reattivo (come riferito nell'articolo di Paolo Degan in pagina 8).

Le due "storie", di Sohal e di Babior, sono state un obbligo a saperne di più, a discutere da vicino in che modo le loro ricerche possano avere delle ripercussioni sull'AF. Lo scorso maggio, finalmente, gli incontri attesi con impazienza. A Dallas, Rajindar Sohal mi ha accolto con un calore ed un'attenzione superiori alle migliori attese... Due giorni di lunghe discussioni a casa dei Sohal (la moglie Barbara è ricercatrice nello stesso laboratorio) ed in Istituto, alla Southern Methodist University, dove ho anche incontrato William C. Orr, biologo molecolare. L'ipotesi di lavoro, era di indurre le cellule AF ad una maggiore produzione dei enzimi, SOD e catalasi. Il fatto che la superproduzione di questi enzimi possa divenire propria delle cellule (e non una somministrazione dall'esterno) può costituire una differenza capitale per ottenere un successo. L'idea è semplice, ha basi ragionevoli e, fatto importante, è realizzabile sul piano tecnico, con metodiche correnti di biologia molecolare. Qualcosa sarà fatto: a suo tempo ne ripareremo...

L'incontro di San Diego con Bernard M. Babior è stato più conciso, ma non meno incoraggiante per accrescere le nostre conoscenze. L'idea di partenza, che il laboratorio di Babior potesse interessarsi dell'AF, direttamente, è accantonata per motivi tecnici (occorrono cellule prelevate di fresco e risulta a Babior un solo paziente Fanconi seguito alla Scripps Clinic). Ciononostante, l'idea di indagare la RBO nell'AF merita di essere portata avanti: quindi, l'offerta del Dr. Babior è di istruire per due mesi un ricercatore italiano sulle metodiche utilizzate nel suo laboratorio per studiare la RBO, con l'obiettivo di condurre in Italia le determinazioni sui pazienti Fanconi. Ci stiamo attivando anche per questo, purché non ci manchi l'aiuto dei nostri amici...

(GP)

IL TEATRO DI EDENLANDIA PER L'AIRFA

Il 12 maggio si è tenuto al **Teatro di Edenlandia** uno spettacolo teatrale a favore dell'**AIRFA**. Lo spettacolo, una pantomima comica, intitolato "**Cucu Settè**", è stato realizzato dalla cooperativa teatrale "**le Nuvole**" con la regia di **Michele Monetta** e l'interpretazione straordinaria degli attori: **Lina Salvatori, Michele Monetta, Maurizio Rippa, Daniela Galasso**. Siamo entrati in un mondo magico fatto di mimica e di luci colorate sapientemente e magistralmente manovrate da **Bruno Palmieri**.

Lo spettacolo è stato realizzato grazie alla squisita sensibilità del Dott. **Cesare Falchero**, Direttore di **Edenlandia**, ed all'eccezionale impegno della Sig.ra **Morena Pauro**, coordinatrice del Teatro di Edenlandia, che, con grande generosità ed efficienza è riuscita in una rapida organizzazione, rinunciando insieme ai suoi colleghi ad ogni forma di compenso: inoltre ci ha promesso che ripeterà anche l'anno prossimo l'appuntamento teatrale con e per l'**AIRFA**, inserendoci nel loro programma annuale di spettacoli. Lo spettacolo ci ha permesso di raccogliere lire 1.480.000.

Un grazie veramente di cuore da parte delle famiglie Fanconi alla grande famiglia di **Edenlandia** e delle **Nuvole**.

Angela Ruggieri

UN ALTRO ANGELO E' VOLATO IN CIELO...

Abbiamo perso un figlio. Il 10 maggio di quest'anno il piccolo Roberto Allegri di Genova, ci ha lasciati, nonostante le cure amorevoli dei suoi genitori, e l'impegno profuso dai tanti amici medici che da anni lo avevano in cura, soprattutto la Dr.ssa Caterina Melevendi.

Siamo affranti per questa perdita, che è di tutta la Famiglia Fanconi: siamo vicini ad Alfonso e Rossana Allegri sapendo che le parole non sono sufficienti per colmare un'assenza, e lenire il loro dolore. Onoreremo il ricordo di Robertino attraverso un impegno ancora maggiore nella lotta contro questa terribile malattia.

Ricorderemo Roberto dedicandogli un pensiero di Padre Giacomo Perico:

*"e rinnova in me il coraggio
di accettare quanto mi riserva
questa legge misteriosa del dolore
che giorno per giorno
va restaurando nel mondo il diritto a sperare"*

(AR)

UN PICCOLO SUGGERIMENTO PER UN GRANDE AIUTO

In ogni nostro Notiziario, da questo numero, offriremo ai nostri lettori una piccola idea che cambierà di volta in volta, per aiutarci a raccogliere fondi per la Ricerca.

Molti di voi hanno acquistato il nostro video: "**Anemia di Fanconi: Un esperimento della Natura**", che esprime in modo semplice conoscenze ed esperienze sull'anemia di Fanconi (suggeriamo a chi non lo avesse comprato di richiederlo subito perchè le copie sono limitate). Potrete invitare persone vicine, amici, familiari e assistere al video insieme: sensibilizzare chi non conosce questo problema ad aiutare quanti purtroppo lo vivono. Alla fine della proiezione, la padrona di casa che lo propone, può raccogliere contributi o invogliare altri a farlo prestando il video e creando una forma di catena di solidarietà.

Aiutateci a crescere, aiutate la Ricerca. I nostri ragazzi non ci troveranno impreparati quando ci chiederanno di essere aiutati....

A.R.

Difetti biochimici alla base dell'Anemia di Fanconi: Ruolo del metabolismo ossidativo

Da molti anni è stato ipotizzato che il difetto genetico alla base dell'anemia di Fanconi (AF) sia un o più difetti a carico del metabolismo dell'ossigeno, per cui le cellule sono incapaci di controbilanciare gli effetti avversi delle reattive dell'ossigeno (radicali liberi), ovvero ne producono in eccesso. La generazione dei radicali liberi dell'ossigeno comporta il danneggiamento di tutte le strutture cellulari, dalle proteine, ai lipidi, agli acidi nucleici (RNA e DNA), depositari delle informazioni trasmesse ai discendenti. L'accumulo di errori e difetti a carico degli acidi nucleici significa trasmissione errata di informazioni alle generazioni successive. Dunque un difetto cellulare che comporti un accumulo di errori all'informazione genetica dà luogo ad organismi sempre più instabili ed inadatti a sopravvivere. Non si conosce ancora se il difetto AF comporti una generazione di radicali liberi superiore al normale o se il difetto sia a carico di sistemi attivi nel rimuovere il danno al DNA (sebbene le due ipotesi possano coesistere).

Da alcuni anni, diversi ricercatori studiano il ruolo della generazione di radicali liberi dell'ossigeno nel decorso della malattia. Dagli anni ottanta, la Prof.ssa Ludmila G. Korkina di Mosca ha dimostrato che leucociti da pazienti AF rilasciano specifici radicali dell'ossigeno (idrossili), in quantità superiore rispetto ai soggetti normali.

Negli ultimi due anni, presso il Laboratorio di Mutagenesi dell'Istituto Tumori di Genova è stato valutato il danno al DNA conseguente alla formazione in vivo di radicali dell'ossigeno ed in seguito all'esposizione di cellule ad agenti ossidanti. Era di particolare interesse misurare se nei leucociti di pazienti AF il danno al DNA fosse più alto che in individui normali.

Da tempo, il Servizio di Citogenetica dell'Ospedale "Elena d'Aosta" di Napoli, diretto dalla Dr.ssa A. Zatterale, studia il danno cromosomico in cellule AF.

Nel corso degli ultimi mesi, i dati relativi a queste differenti misurazioni sono stati analizzati in una popolazione di pazienti AF e dei loro familiari. In particolare, sono stati riuniti i dati relativi al danno al DNA (come 8-idrossi-deossiguanosina, 8OHdG), il saggio per la generazione di specie reattive dell'ossigeno (chemiluminescenza

spontanea) e dati relativi alla instabilità cromosomica. Da questa analisi è emerso come i valori di generazione di radicali liberi, il danno al DNA e la suscettibilità a rotture cromosomiche, siano processi coordinati ed interdipendenti. La correlazione di questi tre parametri è statisticamente significativa, dimostrando un quadro coerente di un'alterazione biochimica delle cellule AF, che associa eccesso di formazione di radicali con danno sia molecolare (8OHdG) che cromosomico.

L'integrazione delle differenti analisi di laboratorio ha permesso di evidenziare come questo difetto dell'AF sia dosabile anche nei familiari dei pazienti. In quanto i genitori sono eterozigoti (con un solo gene alterato), la loro condizione può essere valutata in base ai parziali scompensi biochimici rintracciabili nei genitori di pazienti AF. Questo è di grande interesse, in vista della possibilità di valutare la condizione di eterozigosi nei fratelli di pazienti AF. Dunque, per la prima volta siamo in possesso di strumenti che potrebbero, in tempi brevi, essere validi per la valutazione dello stato di eterozigosi nell'AF e, ancora più importante, siamo in possesso di informazioni più chiare per quello che riguarda la natura dei difetti biochimici della malattia. Queste informazioni potranno offrire nuove basi nella terapia di questa malattia.

Dr. Paolo Degan

*Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
(IST), Genova*



N.d.r. Mentre questo Notiziario va in stampa, il Dr. Degan sta inviando un manoscritto su questo argomento per la pubblicazione su una qualificata rivista scientifica. L'AIKFA è grata ai medici che hanno partecipato allo studio. Il manoscritto si intitola: "In vivo accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxy-guanosine correlates with release of reactive oxygen species in Fanconi's anaemia WBC. Gli autori sono: P. Degan, S. Bonassi, M. De Caterina, L.G. Korkina, L. Pinto, F. Scopacasa, A. Zatterale e G. Pagano.

Riunione Nazionale dei Gruppi di Studio di Ematologia Pediatrica Verona, 18 febbraio 1994

Il 18 febbraio 1994, nell' ambito della riunione del Gruppo di Studio "cellule staminale e fattori di crescita" dell' AIEOP, (coordinato dalla prof.ssa Vilma Gabutti In Italia, secondo un'analisi dei compianti Gennaro e Raffaele Sansone, per ogni 30.000 nati vivi nascerebbe un bambino affetto da anemia di Fanconi (AF): l'incidenza di questa malattia nel nostro Paese sarebbe 10 volte superiore a quella fino ad ora nota, e la Campania sarebbe in senso assoluto la regione in cui la malattia è maggiormente presente.

Significativi sono i progressi realizzati negli ultimi anni, nella conoscenza degli aspetti clinici e delle caratteristiche biologiche di questa malattia.

E' importante ricordare che la diagnosi di AF viene posta oggi solo nei casi in cui il DEB-test risulta positivo, indipendentemente dalla presenza o meno degli elementi clinici che in precedenza erano considerati patognomonici (malformazioni e/o pancitopenia). La diagnosi di AF è stata attribuita anche ad individui esenti da malformazioni che non presentano nemmeno anemia (7% dei casi dell' IFAR). Questo gruppo è costituito da fratelli di pazienti affetti da AF, in cui è risultato positivo il DEB-test: molti di essi, in epoca successiva all'esame cromosomico, hanno manifestato segni di pancitopenia. Quindi, in una famiglia AF, è necessario sottoporre al DEB-test anche i fratelli apparentemente sani, che possono essere selezionati come donatori per un trapianto di midollo.

L'eterogenità della malattia appare evidente anche dalla diversa età in cui viene posta la diagnosi, e dalla diversa sopravvivenza; da una analisi dei casi della letteratura, risultò che la diagnosi era stata posta in un' età compresa fra 0 a 35 anni, con una media di 8 ed una mediana di 7, e che l'80% dei casi era stato diagnosticato fra 2 e 13 anni. La sopravvivenza media, in base ai dati dell' IFAR, è valutata intorno a 26 anni. Alter e coll. hanno rilevato che su circa 900 casi di AF (700 della letteratura e 202 raccolti dall' IFAR), il 25% (110 femmine e 115 maschi) aveva un'età superiore a 16 anni. In una donna campana la diagnosi è stata posta all' età di 32 anni, ma in Olanda è stata segnalata una donna in cui la diagnosi è stata posta all' età di 52 anni (H. Joenje, com. personale).

Questi elementi, espressione di una eterogenità genetica, hanno stimolato una intensa attività di ricerca, intesa ad individuare i geni responsabili di questa malattia. L'ipersensibilità delle cellule AF agli agenti clastogeni è stata utilizzata per dimostrare l'eterogenità genetica, mediante "analisi di complementazione". Quando delle linee cellulari provenienti da due diversi pazienti AF vengono fuse per produrre linee cellulari ibride tetraploidi, la sensibilità alla mitomicina C (che è caratteristica delle cellule AF) persisterà se i due pazienti hanno lo stesso tipo di difetto genetico; sarà soppressa invece se i difetti sono diversi, in quanto uno dei partner della fusione fornisce una versione corretta del gene difettivo nell'altro partner e viceversa. Le linee cellulari che non possono correggere (o "complementare") il difetto reciproco sono definite come appartenenti allo stesso "gruppo di complementazione". Grazie a questa strategia, sono stati identificati fino ad ora quattro gruppi di complementazione (A, B, C, D), ma estendendo questa analisi ad un numero più ampio di pazienti, potrebbero essere individuati altri geni AF.

Questo è l'obiettivo di un progetto europeo di ricerca sull' Anemia di Fanconi (EUFAR), che vede riuniti ricercatori dell'Università di Amsterdam (H. Joenje, F.Arwert e A.Westerweld) in collaborazione con l'Università di Leida (M.Z. Zdzienicka), e con alcuni gruppi in Francia (E. Gluckman ed E. Moustacchi, Parigi), Germania (T. Schroeder-Kurth, Heidelberg; H. Hoehn, Würzburg; M. Digweed e K. Sperling, Berlino), Italia (A. Savoia, S. Giovanni Rotondo), Regno Unito (C. Mathew, Londra), con il laboratorio di M.Buchwald (Toronto). I principali obiettivi dell'EUFAR sono:

- 1) individuare e clonare i geni che causano l'AF, determinare la loro struttura genomica, la regolazione e la funzione;
- 2) determinare le mutazioni dei geni AF presenti nei pazienti europei;
- 3) correlare il genotipo con le caratteristiche cellulari, il quadro clinico e la prognosi;
- 4) utilizzare i risultati della ricerca per la individuazione dei portatori, per la diagnosi prenatale e per la terapia (trapianto di midollo e terapia genica).

Il progetto, che è diretto da E. Gluckman e H. Joenje, si propone di analizzare 100 pazienti europei, di cui 25 italiani, di creare un registro europeo dei pazienti Fanconi, e una banca delle cellule immortalizzate.

Al febbraio 1994, erano già stati esaminati 42 pazienti: 25 della Germania, 10 dell'Olanda, 2 dell'Egitto, 1 della Francia e 4 dell'Italia; il 50% dei pazienti testati è di gruppo A, il 10-20% di gruppo C e di gruppo D; è possibile che sia stato identificato un nuovo gruppo (H. Joenje, comunicazione personale).

Questi programmi fanno sperare che in futuro potremo avere forme efficaci di terapia, di cui, purtroppo, oggi siamo ancora privi. L'unica strada attualmente percorribile è quella del trapianto di midollo, da fratello compatibile o da donatore compatibile non familiare, ma appare particolarmente interessante la possibilità di utilizzare per il trapianto le cellule del sangue di cordone ombelicale. In proposito, sembra quanto mai opportuno che, in caso di una nuova gravidanza di una madre di un paziente AF, al momento della diagnosi prenatale, vengano effettuate anche le prove di compatibilità fra il feto ed il fratello, per essere pronti a raccogliere le cellule del cordone alla nascita.

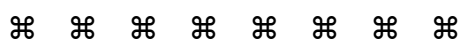
Altri temi attuali della ricerca sull'Anemia di Fanconi sono rappresentati dallo studio del danno indotto dai radicali liberi dell'ossigeno nelle cellule AF.

- Ludmila Korkina (Mosca), in collaborazione con Maurizio De Caterina e Franco Scopacasa (Napoli), sono impegnati nello studio della produzione di radicali liberi dell'ossigeno nei polinucleati dei pazienti AF, e nell'analisi dell'effetto di alcuni "scavenger", da utilizzare eventualmente a scopo terapeutico.
- Paolo Degan (Genova) ha rilevato che nelle cellule AF vi è un eccesso di 8-OH-deossiguanosina, espressione questa di un danno da radicali dell'ossigeno.
- Ingrid Emerit (Parigi) ha rilevato che nel siero di pazienti AF (e in minore misura in quello degli eterozigoti) vi sono sostanze ad attività clastogena, capaci cioè di causare frammentazioni dei cromosomi di linfociti di soggetti normali.
- Anna Savoia (S. Giovanni Rotondo) è impegnata in uno studio dei polimorfismi del *FACC*, cioè del gene che corregge il difetto genetico di tipo C.

Infine, vi è l'invito rivolto dall'EUFAR al nostro Gruppo di Lavoro "Colture cellulari e fattori di crescita" [*Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, n.d.r.*], di aderire alla formazione di un Registro Europeo delle anemie da difetto di produzione.

Il nostro Gruppo aveva già preso una analoga iniziativa, che avrebbe dovuto illustrare in questa sede P. Rosito (Bologna) [...]. La scheda elaborata dall'EUFAR, ad un primo esame, sembra che possa essere adottata come strumento di lavoro anche dal nostro Gruppo. Sarà cura del nostro Coordinatore, W. Gabutti, assieme a Rosito, valutare le modifiche da apportare, e prendere contatti con l'EUFAR per definire la collaborazione.

Prof. Luciano Pinto
Ospedale "Santobono", Napoli



NOTIZIE IN BREVE

Continua la crescita dei rapporti scientifici ed umani della nostra Associazione, nei confronti della comunità scientifica e di nuove famiglie Fanconi. Due nuove porte si sono aperte per noi grazie all'interesse e la solidarietà di alcuni studiosi, a Roma e a Padova. Il 4 Febbraio abbiamo incontrato all'Università di Roma Tor Vergata il Preside della Facoltà di Medicina, Prof. A. Finazzi-Agrò ed i Proff. D. Del Principe e G. Rotilio, interessati a condurre studi sullo stato proossidante nell'AF. Il 28 Febbraio siamo stati accolti dal Prof. L. Zanesco e dal Dr. F. Rossetti al Policlinico di Padova, dove abbiamo tenuto un seminario sull'AF, che includeva gli aspetti biologici e clinici. Siamo gratissimi ai Colleghi per le opportunità che ci hanno offerto.

Al tempo stesso, aumentano i nostri contatti con numerose famiglie Fanconi di tutta Italia, grazie all'aiuto di diversi amici medici: nella prima metà dell'anno, abbiamo preso contatti diretti con quattro nuove famiglie e da altre aspettiamo notizie a breve.

(Giovanni Pagano e Luciano Pinto)

SEMPRE GRAZIE AI NOSTRI BENEFATTORI!!

*Una volta di più constatiamo con grande commozione e la solidarietà che si manifesta verso lo scopo della nostra Associazione: la sconfitta dell'anemia di Fanconi. Ciò dimostra come la conoscenza dei danni che questa malattia provoca si va estendendo tra un numero crescente di persone: conoscenza che implica la necessità di combattere l'anemia di Fanconi nel modo più efficace: la ricerca. Assistiamo così ad una vera e propria gara di solidarietà che si sviluppa intorno a noi e in cui si sono distinti vecchi e nuovi amici dell'AIRFA. Innanzitutto, va la nostra gratitudine al **Dr. Michele Di Iorio** per il suo interessamento.*

***Aurora Celentano Picone** e la **Comunità Ecumenica** di Napoli hanno raccolto 4.230.000 lire; la **Cassa di Risparmio di Pesaro** ha contribuito con lire 3.000.000, il **Primo Circolo Elementare di Ottaviano (NA)**, con l'**Ins. Felicia Capasso**, 1.200.000 lire; la **Scuola "Velotti"** di Casoria (NA), con **Suor Rosalia**, 1.100.000 lire; il **Gruppo di Volontariato Vincenziano** di Solopaca (BN), 1.000.000 lire; le **Suore Benedettine di Viboldone** hanno raccolto lire 1.000.000, **Giovanni Pagano** ha raccolto tra i suoi colleghi alla **Fondazione Pascale** di Napoli 700.000 lire, **Vincenzina Forgione** 800.000 lire, **Norma Forgione**, tra i suoi colleghi e gli studenti del **Liceo Artistico** di Napoli, ha raccolto 706.000 lire; **Giuseppina Gangemi**, di Napoli, ha raccolto tra i suoi amici 700.000 lire; la **Comunità UNA** della Chiesa di Rivarolo (GE) ha versato 505.000 lire, la famiglia **Fallerini** 530.000 lire, la famiglia **Gscheider** ha contribuito con 450.000 lire; hanno raccolto tra le 300.000 e le 350.000 lire: l'**Associazione FIDAPA** di S. Maria Capua Vetere (CE), **Angela Ruggieri**, presso la **Scuola Elementare "Matilde Serao"** di Casavatore (NA), la **Sig.ra Tina Zaza Ruggieri** e i suoi colleghi dell'uff. **P.T Secondigliano/Bakù**, la **Sig.ra Valentina Edera** di Urbino (PS), la **Sig.ra Marilena Cimmino** (presso il **Consolato USA** di Napoli), il **Gruppo Controcorrente dell'Istituto "Landriani"** di Portici ed il **Prof. Oscar Ravera** di Venezia. Hanno contribuito da 250.000 a 200.000 lire: la **Scuola Media Statale "M. Schipa"** di Napoli, la **Sig.ra Caterina Anderlini** di Roma, l'**I.P. per il Commercio "Graziani"** di Sorrento, la famiglia **D'Angelo**, il **Prof. Giovanni Melluso**, la famiglia **Mignone** e la **Prof.ssa Margherita Siniscalco**. E' troppo lungo l'elenco degli amici che hanno contribuito con cifre inferiori a 200.000 lire; tra questi vogliamo ricordare i bambini e il Personale della **Scuola Elementare "Borrelli"** di S. Maria la Carità (NA), che hanno raccolto 170.000 lire.*

Un grazie di cuore a tutti!!



Urbino: Concerto e mostra mercato di opere d'arte a sostegno dell'AIRFA

Urbino, dicembre 1993. A testimonianza del loro continuo impegno per la lotta all'anemia di Fanconi, i nostri amici di Urbino si sono mobilitati nuovamente con una grande iniziativa di solidarietà. Dopo una preparazione durata mesi, l'11 dicembre dello scorso anno la famiglia Santini (già colpita dalla perdita del piccolo Giacomo nel 1992), con gruppo di amici ha organizzato una mostra mercato di opere d'arte e un concerto di musica classica. La mostra si è tenuta nella Casa di Raffaello e, numerosi sono stati gli artisti che hanno offerto gratuitamente le loro opere.

Il concerto inaugurale è stato eseguito da Cristina Flenghi, Egidio Fabi, Sandra Stefanini, Giovanni Scaramuzzino, Oscar Verdiè e Linda Peroni. Ringraziamo per il loro patrocinio alla manifestazione: Comune di Urbino, Accademia Raffaello, Accademia di Belle Arti, Istituto Statale d'Arte e l'I.S.I.A..

Nella sua durata, fino al 21 dicembre, la mostra ha permesso ai nostri amici di raccogliere 11.500.000 lire. Le opere restate invendute a dicembre sono l'occasione per contattare nuovi benefattori, che continuano ad acquistare i quadri nel corso del 1994, consentendo di acquisire nel tempo ulteriori contributi da devolvere all'A.I.R.F.A.

Vox clamans, non in deserto (speriamo!)

- La generosità dei nostri amici in tutta Italia;
- l'esito dei primi anni di ricerche, condotte con il sostegno o la collaborazione dell'AIRFA;
- il lavoro in corso e, ancor più, le idee di prossimi studi da concretizzare al più presto:

tutto questo quadro concorre a farci sperare per il meglio. Dove il meglio, amici, significa qualcosa di semplice e meraviglioso al tempo stesso: salvare la vita alle persone colpite dall'anemia di Fanconi.

Non siamo la mosca cocchiera. Sappiamo - e non nascondiamo - che sono in corso studi su questa malattia, e che continueranno anche se l'AIRFA dovesse scomparire. Tuttavia, è un fatto che la reazione a catena di ricerche internazionali sull'anemia di Fanconi è partita negli ultimi cinque anni, cioè da quando, tra l'aprile e il giugno 1989, ci siamo costituiti in associazioni negli Stati Uniti e in Italia, quindi nel resto d'Europa. Dunque, se non siamo la mosca cocchiera, certamente siamo stati un lievito, per innescare gli sforzi e le iniziative di medici, ricercatori ed istituzioni. Vogliamo (ed assolutamente dobbiamo) continuare ad agire.

Agire: per noi significa innanzitutto stimolare la ricerca e questo implica, necessariamente, disporre di fondi finalizzati a precisi progetti, che ci devono dare risposte ad interrogativi aperti. **NESSUNO PUO' ASPETTARSI ESITI PRATICI SENZA AUMENTARE LE CONOSCENZE SU QUESTA MALATTIA.**

Quindi, aderire alla richiesta del Dr. Joenje ad Amsterdam, o inviare un ricercatore a San Diego dal Dr. Babior (v. pp. 5 e 6), sono esempi di azioni indispensabili per accrescere le nostre conoscenze, che costano somme relativamente modeste, ma di cui oggi non disponiamo.

Occorre un nuovo sforzo, amici. Per la fine dell'anno dobbiamo assolutamente disporre di CINQUANTA MILIONI DI LIRE. Si tratta di un obiettivo possibile, se tutti assieme ci impegnamo. L'iscrizione della nostra Associazione nel Registro Campano delle Associazioni di Volontariato ci è di aiuto; vero è che non abbiamo immediatamente il beneficio della deducibilità fiscale. Tuttavia, già da ora una nostra ricevuta può essere tenuta in disparte, se non otteniamo prima un emendamento alla legge, che riconosca la nostra attività, ben documentata e precedente alla legge stessa.

Molti di voi troveranno questo numero del Notiziario al ritorno delle vacanze, un po' provati economicamente. Ciononostante, pensate a ciò che è importante e, per favore, inviateci subito anche un contributo modesto. Sarà comunque di aiuto. Parlate di noi con i vostri amici e familiari: un biglietto da diecimila lire, moltiplicato per mille, fa dieci milioni. E non fa danno a quasi nessuno, mentre per noi è di vitale importanza.

GRAZIE A VOI TUTTI, AMICI, CE LA FAREMO!!!

Vostro,

Giovanni Pagano

AIRFA, via Santa Lucia, 97, 80132 NAPOLI

conto corrente postale: N. 17987801

conto corrente bancario: BNL, Ag. 10, via Palermo, 80131 NAPOLI, N. 1089

*finito di stampare il 25 Luglio 1994
dalla Tipografia Calabrò, Napoli
su carta riciclata*