

# NOTIZIARIO FANCONI

N.5 ANNO III, Agosto 1993



Guido Fanconi

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA

SULL'ANEMIA DI FANCONI

A.I.R.F.A.

via Santa Lucia 97, 80132 NAPOLI

UNA RETE INTERNAZIONALE DI ORGANIZZAZIONI  
SULL'ANEMIA DI FANCONI

PER CONTRIBUIRE ALLA RICERCA ED AL SOSTEGNO DELLE FAMIGLIE

\*\*\*\*\*

Un benvenuto alla più recente organizzazione sull'anemia di Fanconi, fondata lo scorso marzo; gli amici Monique e Ron Baas hanno costituito la settima fondazione nazionale AF a Groningen, in Olanda.

La distinzione tra i termini "fondazione" o "gruppo di sostegno" può essere puramente nominale, ovvero comportare un significato di fatto. Ciò si collega alle finalità delle persone attive sul nostro obiettivo comune nei propri Paesi, cioè sottolineare l'aiuto alle famiglie, o stimolare la ricerca sull'AF. Può essere una questione di scelte personali, ovvero di circostanze locali (o nazionali). Indipendentemente da queste scelte o circostanze, tutti abbiamo di fronte una formidabile sfida: sconfiggere questa malattia mortale e fornire un aiuto affettuoso ad altre persone in pena per la salute dei loro bambini, o addolorate per la perdita del loro caro.

E' facile comprendere come persone che vivono in diversi Paesi, sotto "altre stelle" reagiranno in modi distinti di fronte al proprio dolore.

DALLA PARTE DELLE STREGHE

Qualche riflessione sul film  
"L'Olio di Lorenzo"

Un caldo invito per tutti i nostri lettori a non perdere il film di George Miller "L'Olio di Lorenzo", la nota storia di due genitori in lotta per salvare il proprio figlio colpito da una malattia devastante, l'adrenoleucodistrofia (ALD). Quattro personaggi di questo film ci ricordano persone e situazioni che ci sono familiari: un bambino sofferente, la cui vita è in pericolo immediato; accanto a lui, i genitori, i coniugi Odone, che cercano di aiutarlo ad ogni costo e che si trovano di fronte la Scienza e l'Associazione di Famiglie. Questo rapporto, per usare un eufemismo, non è sempre amichevole come suggerirebbero le circostanze.

Perché gli Odone non ricevano la migliore accoglienza da parte di noti medici e di alcune famiglie ALD, non sorprende: essi ten-

(segue in p. 4)

(segue in p. 2)



(dalla prima)

tano di pensare da sè, in base ad articoli scientifici, ma "aggirando" le procedure scientifiche e mettendo in disparte alcune prospettive, come ad es. curare la malattia con la terapia genica entro pochi anni. La domanda per gli Odone, come per qualcun altro di mia conoscenza, è: CHE SI PUO' FARE ADESSO, in base alle attuali conoscenze e tecnologie?

Sono fuori discussione il rispetto, l'attesa fiduciosa e la gratitudine per gli scienziati più avanzati, ad elevata tecnologia, che ricercano cure risolutive per l'anemia di Fanconi. Come nel caso dell'ALD, una grande attesa per la terapia genica dell'AF è accompagnata da diverse questioni irrisolte di cui la prima è: QUANDO sarà realmente disponibile questa terapia? La seconda domanda è: quale sarà la reale risposta a qualcosa che dovrebbe funzionare, ma che non abbiamo ancora visto in funzione?

Analogamente, va la nostra gratitudine ai dottori che dedicano i loro migliori sforzi e capacità per soccorrere i bambini Fanconi mediante il trapianto di midollo osseo; oggi sappiamo tutti che questa è la sola terapia disponibile per curare questa malattia. Siamo tutti d'accordo, tuttavia, che non tutti i pazienti hanno la possibilità di ricevere un trapianto; inoltre, alcuni di noi sono preoccupati dell'immediato prezzo di sofferenze che accompagnano una terapia così invasiva ed anche delle conseguenze a lungo termine del trapianto.

Va rivolto il più sentito rispetto verso gli studiosi che ricercano una terapia dell'AF in base alle citochine (fattori di crescita emopoietici). Per quanto ci è dato di sapere, le informazioni disponibili finora hanno mancato di suggerire sviluppi pratici per questi studi, che tuttavia vale la pena di proseguire.

E allora, che altro fare, se mio figlio non ha un donatore compatibile per un trapianto ed io cerco di ritardare la progressione della sua malattia verso l'esaurimento del midollo osseo? Questa era la mia domanda quando ri-

cevetti la mia diagnosi di AF e cominciai a leggere numerosi lavori che riferivano un miglioramento in vitro delle cellule AF indotto da agenti anti-radicalici o da ridotti livelli di ossigeno. Come Odone, tentai di capire e di cercare qualcosa di utile per mio figlio; a differenza di lui, il mio mestiere è la ricerca biomedica, quindi non partivo da un livello zero di conoscenze - e conoscevo le vie per approfondire un argomento. Come ulteriore vantaggio rispetto ad Odone, trovai numerosi studiosi e medici, che condividevano i miei punti di vista e mi incoraggiarono ad andare avanti, sia con le loro discussioni che con i propri studi di laboratorio che confermavano questi punti di vista. Ridotti all'osso, i nostri argomenti sono i seguenti:

- a) dobbiamo sapere di più sul fenotipo AF (cioè, sulle manifestazioni biochimiche e cellulari di questa malattia);
- b) esiste un parallelo tra le informazioni in vitro ed in vivo sull'AF (in termini di squilibrio del metabolismo dell'ossigeno, cioè con eccesso di produzione di ossigeno reattivo e/o di sensibilità alla sua tossicità);
- c) ciò comporta consolidati motivi per affermare che l'AF è una delle numerose malattie la cui patogenesi è associata ad uno squilibrio da radicali liberi dell'ossigeno;
- d) le conoscenze disponibili suggeriscono l'opportunità dell'uso di "farmaci anti-radicalici", cioè farmaci in grado di compensare il metabolismo ossigenato nelle cellule AF, allo scopo di ritardare l'instaurarsi della pancitopenia.

Mi sono trovato - più di una volta - di fronte all'asserzione che "la storia dei radicali liberi è molto secondaria a qualcos'altro"; questa affermazione proveniva da onorevoli scienziati (verso i quali il rispetto e l'ammirazione sono fuori discussione). L'espressione è, per definizione, indiscutibile (ed anche alquanto ovvia...). In quanto ci basiamo sulla biologia dopo Watson e Crick, un'anomalia fisiologica in una malattia congenita è secondaria a qualche difetto nel DNA. Ciononostante, la



storia della medicina - tra cui ad es. l'ALD o la celiachia - è piena di esempi in cui una malattia non è stata curata (cioè corretta nelle sue cause primarie), bensì trattata con successo per mezzo di terapie biochimiche o dietetiche. In altre parole, l'olio di Lorenzo o la dieta priva di glutine offrono eccellenti esempi su come possiamo aiutare i pazienti a liberarsi dei loro principali problemi, sebbene siamo (finora) incapaci di eliminare la base molecolare della loro malattia. Inoltre, se consideriamo le terapie dell'AF attualmente disponibili, sia gli androgeni che i trapianti di midollo non rimuovono le cause primarie, ma agiscono solo su eventi secondari, come ad es. l'aplasia midollare.

Orbene, il fatto che un'anomalia nel metabolismo dell'ossigeno sia "secondaria a qualcosa'altro" non può esser visto come una base ragionevole per negare a priori una "teoria radicalica" per l'AF. Si potrebbe obiettare che non ne sappiamo ancora abbastanza: e sono d'accordo. Ciononostante, le indagini sul fenotipo Fanconi non possono essere viste come qualcosa di troppo ingenuo, non scientifico, ...o un affare da streghe. Può darsi che non abbiamo ancora risolto il problema, il che è purtroppo vero, comunque queste "streghe" potrebbero essere su una buona strada per aiutare i bambini Fanconi.

◆◆◆◆◆◆◆◆

## BIOTECNOLOGIA SUPERSTAR

\*\*\*\*\*

Nessuna persona sensata, con un minimo di conoscenze biomediche, potrebbe opinare sulla fondamentale importanza della biotecnologia. Lascia perplessi il fatto che gli studi "molecolari" abbiano sopraffatto, nell'ultimo decennio, diverse discipline biomediche preesistenti: ciò emerge da deci-

sioni che comprimono queste ultime in ghetti sempre più angusti. Questa tendenza si manifesta in oncologia ed in altri campi in cui una proposta di ricerca è considerata tanto più valida (e finanziabile) nella misura in cui è basata su di un approccio "molecolare". Così accade che diverse discipline e categorie di studiosi siano viste come "fuori moda" e tagliate fuori da importanti finanziamenti - se pure finanziate affatto.

Naturalmente, questo è vero per discipline classiche come ad esempio la tassonomia zoologica: che bisogno abbiamo di un professore che se ne sta a classificare insettacci? E' un lavoro vecchio di più di 200 anni: ed alle soglie del 2000 ci si può davvero chiedere a che serve la tassonomia... Temo che non sia questo il caso. Per diversi scopi scientifici e pratici - e finché non avremo una macchina capace di fare studi di tassonomia (?), ci sarà bisogno di questa scienza "fuori moda", come anche di altre discipline poco propense ad essere marcate come "molecolari". E' pur vero che campi distanti come la paleontologia o l'epidemiologia hanno raggiunto importanti scoperte per mezzo di metodiche molecolari. Grazie a questi studi, ad esempio, possiamo perfino immaginare di "riportare in vita" antichi animali fossili, inserendo il loro DNA in lucertole o elefanti transgenici: è il sogno, non completamente assurdo, del film "Jurassic Park".

Siamo coscienti dei successi della biotecnologia - e pronti ad investire grosse risorse nella biologia molecolare e campi affini: questo è fuori discussione. D'altro canto, fare una scelta squilibrata a favore di questi studi ed a spese di altre ricerche può risolversi in un errore strategico sotto diverse prospettive.

Le stesse riflessioni si possono applicare alle scelte strategiche nella ricerca sull'anemia di Fanconi. E' altamente probabile che saranno i biotecnologi a scoprire una terapia risolutiva (e non invasiva); riponiamo grandi attese sul loro lavoro. Al tempo stesso, non dobbiamo perdere altri obiettivi strategici nell'aumento delle conoscenze sull'AF. Approcci "démodé" come la biochimica o l'epidemiologia forse non hanno ancora detto l'ultima parola e possono contribuire ad un quadro complessivo della malattia.



*("RETE" - continua dalla prima)*

*Cionostante, possiamo sperare di acquisire un linguaggio comune. Delle strategie complementari ci impediranno di seguire esattamente il medesimo sentiero: e combineremo i nostri sforzi per raggiungere lo scopo comune.*

*Ad iniziare da questo numero, il nostro Notiziario ospiterà contributi di amici delle altre organizzazioni Fanconi nel mondo. Questa volta, accogliamo con un benvenuto i messaggi degli amici degli Stati Uniti, Germania ed Olanda, con l'obiettivo di ospitare ancora articoli di amici stranieri nei prossimi numeri del Notiziario Fanconi.*

*Un chiaro benvenuto a diverse opinioni può anche rappresentare una nuova sfida, non necessariamente comoda. Manifestare punti di vista può comportare una scelta di tipo diplomatico, parlando solo dei successi, ovvero può fornire lo spunto per discrepanze tra le persone e le loro organizzazioni. Quindi, questa sfida può farci incorrere in due diversi tranelli, cioè di tacere su di una divergenza, o all'opposto correre il rischio di sollevare incomprensioni.*

*In questa incertezza, il Notiziario compie la scelta (e si assume la responsabilità) di parlare chiaramente come necessario, senza omissioni diplomatiche, sebbene con i sentimenti più rispettosi e grati per tutti quelli che dedicano i migliori sforzi per studiare e curare l'AF. Alcune affermazioni riferite in questo numero potranno apparire a qualcuno come provocazioni. Nelle nostre intenzioni, il loro unico scopo è di offrire un onesto contributo al nostro pensiero ed alle nostre decisioni.*

.....

## **UN GRAZIE AGLI AMICI MEDICI**

**Per il contatto con nuove famiglie  
Fanconi: non tutti, purtroppo...**

E' vitale interesse per un'associazione come la nostra giungere in contatto con il maggior numero possibile di famiglie. Più siamo, più forte è la nostra voce e la nostra possibilità di effettuare qualunque attività: di promozione della ricerca e di solidarietà. Questo è un

interesse comune con le famiglie Fanconi in tutto il Paese; abbiamo visto come quasi tutti i genitori si sentano rincuorati dall'incontro con noi. La terza componente di questo rapporto è data dai medici, che comprendono come le nostre iniziative possano stimolare la ricerca, sia in collaborazione con loro che fornendo informazioni utili per la loro attività.

Finora siamo in debito con numerosi amici medici, che hanno consigliato alle "loro" famiglie Fanconi di mettersi in contatto con l'AIRFA. Per quanto le nostre forze ci permettono, ci manteniamo in contatto con questi medici, scusandoci per qualche inevitabile disguido. Sono dovuti particolari ringraziamenti al Prof. C. Guazzelli, già Presidente dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica), che ha dato il suo autorevole sostegno ad alcune nostre iniziative.

Questo non è stato il caso di alcuni medici, che hanno mancato di informare le famiglie dei pazienti Fanconi sulla nostra associazione. Quali che possano essere le loro motivazioni, l'esito della loro omissione è puramente negativo, come non raccontare ad un orfano che possiede una famiglia. Ancora peggio, se la sua "famiglia" sta cercando di raggiungerlo. Noi non chiediamo nomi o indirizzi; diamo il nostro, per far sapere alle famiglie di noi: senza violare la privacy di alcuno. Nel precedente numero del Notiziario Fanconi, abbiamo sollevato l'attenzione sul fatto che eravamo giunti in contatto con una famiglia Fanconi attraverso un rotocalco, invece che con l'aiuto dei loro medici. Durante il 1993, si sono verificati fatti analoghi, costringendoci a comprendere che alcuni pediatri ematologi rifiutano di aiutarci a venire in contatto con le famiglie Fanconi.

Quindi, esprimiamo il nostro disaccordo verso i medici non collaborativi, sperando che le omissioni, nel parlare alle famiglie Fanconi dell'AIRFA, possano essere superate nel prossimo futuro. Siamo pronti ad ogni sincera discussione che ci permetta di chiarire qualunque malinteso possa essersi verificato.



AI NOSTRI AMICI MEDICI E RICERCATORI

Napoli, 13 Aprile 1993

**DEDALO**

*I grani del rosario  
mi hanno roso le dita  
spietato il tempio sordo  
a voci di preghiera*

*L'empio cielo pretende  
il giovane olocausto  
in vela per le fauci  
di oscuri porti ignoti*

*Invocherò il mortale  
a sconfiggere il mostro  
verrà Dedalo a forgiare  
ali potenti al volo*



Francesco Mignone

*Durante i suoi ultimi mesi, Francesco è stato seguito con dedizione e competenza dal Prof. Michele D'Avanzo e Collaboratori presso la Clinica Pediatrica della 2a Università di Napoli. Al Prof. D'Avanzo ed ai suoi Collaboratori la nostra più sincera gratitudine.*

**UN COMMOSSO ADDIO A  
FRANCESCO**

Il dolore e la tristezza non ancora assopiti per la perdita di tre dei nostri bambini nella seconda metà del '92, oggi si riacutizzano e diventa no ancora più forti e strazianti per il ritrovarci a dover aggiungere un altro nome a quell'elenco: FRANCESCO MIGNONE. Il 31 Maggio una folla commossa e attonita nella chiesa del S.S. Spirito di Arzano (NA) ha tributato il suo ultimo addio a Francesco. La sua scomparsa ancora una volta ha acceso in noi un senso di sgomento e di impotenza al quale non intendiamo però abituarci o rassegnarci. Anzi, da qui prenderemo stimolo e forza per andare avanti, per fare il più in fretta possibile per cercare un rimedio terapeutico perché i nostri bambini non possono aspettare. Ai primi di marzo, infatti, quando Francesco è entrato in ospedale nulla lasciava prevedere un epilogo così triste e rapido. Sono stati tre mesi di ansie ed affanni, ma lui li ha contraddistinti con il proprio sorriso, forza d'animo, spirito di sopportazione e la voglia di vivere e di guarire attendendo speranzoso un midollo compatibile.

Siamo vicini alla famiglia di Francesco e siamo certi che, per questa perdita, i genitori Albina e Carmine troveranno nella fede e nella presenza dei loro figli la forza di riprendere la loro esperienza di vita. Un commosso ringraziamento ed un profondo impegno verso gli amici ed i familiari di Francesco, che hanno manifestato la propria solidarietà con un contributo per la ricerca sull'Anemia di Fanconi.

Per tutti noi un monito ancora una volta duro e imperioso: incrementiamo il nostro impegno e la nostra solidarietà e compiamo un gesto di grande generosità iscrivendoci al registro italiano dei donatori midollo osseo. Potremo così lanciare un'estrema ancora di salvezza a chi ne ha bisogno e forse salvare una giovane vita.



## DALL'OLANDA

Groningen, 15 Aprile 1993

Caro Giovanni,

Grazie per la tua lettera. Ci scusiamo per non averti risposto prima d'ora, ma siamo stati estremamente impegnati con la Fondazione [Fanconi]. I quotidiani del nord dell'Olanda hanno dato grande rilievo alla Fondazione e ne abbiamo ricevuto molte risposte. Poichè la nostra Fondazione è nata da poco, il nostro primo obiettivo è quello di contattare tutti i pazienti Fanconi in Olanda, attraverso i mezzi di informazione. Frattanto, sono arrivate diverse risposte, tra cui informazioni su alcuni casi molto interessanti, come un paziente Fanconi di 55 anni!

Inoltre, ora ci siamo concentrati sul sostegno finanziario poichè la Fondazione si regge sui nostri contributi, senza alcuna forma di sussidi o donazioni. Uno dei nostri obiettivi è quello di finanziare la ricerca scientifica e di informare le persone sull'anemia di Fanconi.

Abbiamo notizia che molti pazienti possono trovare conforto nella consapevolezza che non sono soli nella lotta e perciò abbiamo organizzato una piccola riunione dove i pazienti e le loro famiglie hanno l'opportunità di conoscersi.

Circa la tua domanda sugli obiettivi e le attività della Fondazione, includiamo una copia del nostro programma annuale per il 1993, [...] sperando che questo ti possa essere d'aiuto.

Gli obiettivi statutari della Fondazione sono i seguenti:

- 1) Sostenere l'attività di ricerca sull'anemia di Fanconi il più possibile, stimolando i bisogni dei malati e di coloro che sono direttamente coinvolti, se necessario incoraggiando e organizzando relazioni con altre organizzazioni attive nello stesso campo nel mondo [...] e, inoltre, con tutti coloro che [...] possano esserci d'aiuto.
- 2) La Fondazione tenta di realizzare questi obiettivi attraverso:
  - a) il collegamento con i ricercatori, i medici, ovvero con chiunque altro sia preparato in materia allo scopo di coinvolgere ognuno, direttamente o indirettamente, nella conoscenza degli ultimi sviluppi scientifici nella ricerca sull'anemia di Fanconi;
  - b) l'informazione diretta alle istituzioni assistenziali e mediche circa i problemi dei pazienti Fanconi nella famiglia e nella società;
  - c) la pubblicazione periodica di un notiziario;
  - d) la raccolta di contributi destinati all'ulteriore ricerca sull'anemia di Fanconi e al supporto degli sforzi della Fondazione per raggiungere i suoi scopi.

Questo è il prospetto delle attività realizzate o programmate nel 1993. La Fondazione è divenuta ufficiale il 5 Marzo 1993. Questo a seguito di intensi contatti con fondazioni simili all'estero, particolarmente in Germania e negli Stati Uniti ed anche attraverso discussioni con la "Association of Cooperating Parents and Patients" ed altre organizzazioni olandesi.

All'inizio abbiamo preso contatti con la ditta Brand Corporate Communication Consultancy, che ha realizzato un opuscolo e la carta intestata ed ha curato le attività di pubbliche relazioni, il tutto a titolo gratuito. Ciò ha dato luogo alla diffusione delle informazioni tra i media, che a sua volta ha indotto diversi quotidiani a pubblicare articoli sulla Fondazione. Diversi giornali olandesi hanno previsto di stampare nel prossimo futuro un articolo più esteso, nel quale saranno discussi gli aspetti scientifici della malattia. Inoltre, sono programmati servizi sull'anemia di Fanconi presso diverse emittenti radio, nell'ambito di programmi come "Finger on the Pulse" [Il dito al polso] che trattano problemi di salute. Abbiamo l'impressione che il pubblico olandese abbia accolto la Fondazione Fanconi con vivo interesse.



*Frattanto, dopo le recenti pubblicazioni dei media, siamo stati in contatto con diversi genitori di pazienti Fanconi. Le nostre attività ora hanno lo scopo di raggiungere il maggior numero di famiglie Fanconi in Olanda nel più breve tempo possibile.*

*Le attività per il 1993 saranno le seguenti:*

- 1) *Visite alle famiglie Fanconi ed ad altre persone interessate alle attività della Fondazione. Saranno compiuti sforzi per espandere l'attuale Consiglio Direttivo, specialmente in questa fase iniziale.*
- 2) *L'organizzazione del primo incontro nazionale delle famiglie coinvolte, che significherà la prima opportunità per incontrarsi. Questa riunione è prevista per maggio.*
- 3) *Raccolta di contributi. Attualmente abbiamo rivolto istanze a varie istituzioni ed aziende. Finora le donazioni ci hanno permesso di raccogliere una modesta somma.*
- 4) *La partecipazione al 3° Simposio Internazionale delle Famiglie Fanconi che si terrà il 16 luglio a Bloomington, negli Stati Uniti, organizzato dal Fanconi Anemia Research Fund.*
- 5) *Sviluppo di materiale informativo. Stiamo preparando la pubblicazione del "FA Family Handbook" nel prossimo futuro. Questo libro sarà tradotto in Olandese e distribuito da noi. [N.d.T.: il "Manuale per le Famiglie Fanconi", edito dal Fanconi Anemia Research Fund, sarà al più presto tradotto anche in Italiano e distribuito dall'AIRFA].*
- 6) *Dal giugno 1993, il nostro notiziario sarà distribuito in tutto il Paese, tre volte all'anno.*

*Ti ringraziamo per l'interessamento e speriamo in questo modo di aver soddisfatto la tua richiesta.*

*Cordiali saluti.*

*Ron e Monique Baas*



## DALL'AMERICA

**Dona De Santis sul notiziario della *National Italian American Foundation*  
"RICERCATORI STUDIO UNA MALATTIA INCURABILE DEL SANGUE  
CONCENTRATA IN ITALIA MERIDIONALE"**

L'Anemia di Fanconi, una malattia incurabile del sangue che colpisce i bambini del sud d'Italia, è stata studiata da più di 90 esperti provenienti da sette nazioni lo scorso novembre durante una conferenza ai National Institutes of Health di Bethesda nel Maryland (NIH). [...]

Sebbene questa malattia sia presente nel mondo ed in tutta Italia è particolarmente predominante nella provincia di Benevento in Campania. Circa il 10% dei pazienti sviluppa rare forme di leucemia e cancro mentre il resto soccombe per complicazioni derivanti da altre fatali malattie del sangue, secondo il Dr. Giovanni Pagano, che ha partecipato al seminario degli NIH.

Il Dr. Pagano, che ha fondato l'AIRFA, è un biologo ricercatore all'Istituto Nazionale Tumori a Napoli. Ha iniziato a studiare l'anemia di Fanconi nel 1988 quando apprese che suo figlio, Antonio, adesso di 15 anni, era affetto da questa malattia.

Durante il suo soggiorno negli Stati Uniti, la NIAF (National Italian American Foundation) ha organizzato per il Dr. Pagano un incontro con medici e ricercatori della Georgetown University Medical Center interessati alla conoscenza della malattia. Le due ore di seminario del 23 novembre sono state organizzate con l'aiuto del Dr. Joseph Bellanti che dirige la Clinica di Immunologia alla Georgetown University Institute e del Dr. John Cavuto, anche della Georgetown University.

Per ulteriori informazioni sui sintomi, il trattamento e le ultime scoperte sull'anemia di Fanconi potete scrivere in inglese o in italiano al Dr. Pagano a: AIRFA, Via S. Lucia 97, I-80132 Napoli, Italia. (N. tel./fax: 011-39-81-2451289).





**DOPO LA NOTA SUL PERIODICO DEGLI ITALIANI D'AMERICA, DIVERSI  
HANNO SCRITTO PER CHIEDERE INFORMAZIONI SULL'ANEMIA DI  
FANCONI. UNA RISPOSTA, LA PIU' SEMPLICE E COMPLETA POSSIBILE...**

\*\*\*\*\*

Chamonix, Francia, 4 Aprile 1993

Sal Primeggia  
146 Bayville Ave.  
Bayville, NY 11709, USA

Caro Sal,

grazie per la Tua lettera del 25 Marzo 1993. Quella che mi hai posto è una buona domanda poichè la maggior parte delle persone che sentono il termine "Anemia di Fanconi" per la prima volta (che abbiano o meno a che fare con questo problema) ne chiedono una spiegazione chiara e completa, proprio come hai fatto tu. Proverò a darti una risposta, ma devo in primo luogo sottolineare il fatto che non ho una qualifica professionale in questo campo; inoltre, alcuni dei migliori specialisti del settore, fra cui la Dr.ssa Blanche Alter della Mount Sinai University e la Dr.ssa Arleen Auerbach della Rockefeller University, operano a New York e puoi rivolgerti direttamente a loro. Ritornando alle tue domande, per quanto possibile, ti darò informazioni sui seguenti punti.

**Sintomi e decorso clinico dell'anemia di Fanconi (AF)**

La diagnosi di AF può essere ipotizzata in seguito all'osservazione di svariati sintomi, molti dei quali non sono specifici di questa malattia. Tranne che in pochi casi, i sintomi non compaiono simultaneamente, cioè alcuni sono più o meno frequenti. Questi si possono presentare come caratteristiche macroscopiche (cioè visibili ad occhio nudo), ovvero si rendono evidenti mediante particolari esami di laboratorio o radiografici. Fra le più comuni caratteristiche macroscopiche vi sono: a) malformazioni degli arti superiori (che solitamente colpiscono il pollice, le altre dita e un osso dell'avambraccio (chiamato radio); b) ritardo nella crescita (sia di peso che di statura); c) macchie di color marrone chiaro (color caffelatte) sulla pelle. In alcuni pazienti si può riscontrare ritardo mentale (definito da uno specialista). Le indagini di laboratorio e radiografiche possono dare i seguenti risultati.

1) Instabilità cromosomica. I cromosomi sono corpuscoli ("organelli") presenti nel nucleo delle cellule nei quali, in una sostanza filiforme chiamata DNA, sono contenute le caratteristiche di qualsiasi essere vivente (animali e piante). I cromosomi rimangono inalterati passando da una generazione all'altra a meno che non succeda qualcosa di indesiderato (per esempio un cancro). I cromosomi dei pazienti AF sono instabili, ovvero tendono a rompersi. Si possono osservare sia rotture cromosomiche spontanee, sia indotte dall'uso di alcuni prodotti chimici (ad es. il diepossibutano, o DEB) in condizioni che causano un netto aumento di rotture nelle cellule AF (ma non in soggetti sani). Questa è la prova diagnostica: cioè il medico conclude per una diagnosi di AF, se questa analisi è positiva.

2) L'emocromo risulta inferiore al normale, sia per quanto riguarda le piastrine che per i globuli bianchi e rossi (tuttavia, questo dato varia da un soggetto all'altro e nel corso della malattia).

3) I globuli rossi, in particolare, sono più grandi del normale.

4) Alcuni importanti organi interni, come il cuore ed il sistema urinario, possono essere anormali (per alcuni pazienti può rendersi necessaria una correzione chirurgica di malformazioni al cuore o ai reni).

Di solito i sintomi si rendono evidenti durante l'infanzia (tra gli 8 ed i 10 anni); tuttavia la malattia può essere individuata fin dalla nascita nel caso in cui il paziente sia affetto da una evidente malformazione (per esempio ad una mano). Nel caso opposto, un soggetto affetto da AF potrebbe non presentare mai sintomi evidenti della malattia; in questo caso si giunge alla diagnosi di AF



(mediante il test di instabilità cromosomica) solo perchè il soggetto è fratello di un paziente affetto. In questo modo si può concludere che il numero di soggetti Fanconi può essere molto più alto di quello dei soli individui che presentano sintomi evidenti della malattia. Probabilmente si tratta anche della cultura dei genitori e dell'esperienza del medico; se un bambino è "un poco" basso o magro, o pallido (il suo emocromo è piuttosto basso, ma non in modo allarmante), è molto probabile che i suoi genitori non lo portino dal medico. Può anche accadere che, a causa di una diagnosi sbagliata, un soggetto affetto da AF non venga riconosciuto come tale. Anche il decorso dei pazienti Fanconi varia da caso a caso. In primo luogo i pazienti affetti dalle forme più gravi della malattia muoiono di solito in giovane età a meno che non vengano salvati da un trapianto di midollo osseo (vedi seguito). La loro morte può essere determinata da diverse cause, tra cui emorragie, malattie infettive, o rare forme di leucemia e tumori. Alcuni (pochi) soggetti Fanconi sopravvivono senza particolari problemi e raggiungono l'età adulta; siamo a conoscenza di persone affette da AF che hanno raggiunto l'età di 30-40 anni. Il soggetto Fanconi più vecchio di cui abbia avuto notizia, giunto all'età di 61 anni, mi è stato citato dal Dr. Petar Krizan di Bratislava (Slovacchia).

### Trattamento

Finora, l'unica terapia risolutiva per l'anemia di Fanconi è il trapianto di midollo osseo (TMO). Questa pratica priva il paziente delle sue cellule del midollo osseo, che vengono uccise con farmaci e radiazioni (raggi gamma) in modo che possa ricevere le cellule del midollo di un donatore. Le nuove cellule dovranno moltiplicarsi nel paziente per riprodurre la normale quantità di globuli rossi e bianchi e di piastrine. Tuttavia, non sono pochi i problemi legati al TMO. Il primo consiste nel trovare un donatore, cosa non facile. La possibilità ideale è che un "germano" (cioè un fratello o una sorella del paziente) sia adatto o "compatibile". In questo caso ci sono buone possibilità perchè il paziente si salvi (le percentuali conosciute variano fra il 70 e l'80%); se il germano manca o non è compatibile, il problema è più grave e la cosa migliore da fare è cercare un donatore compatibile, privo di parentela con il paziente. Ci sono molte banche di donatori per il TMO sparse nel mondo e un donatore compatibile può essere trovato (purtroppo, non sempre...). Se si trova il donatore, si può tentare un TMO ma il successo dell'operazione risulta molto più basso che con un donatore consanguineo (apparentemente la percentuale di successo varia intorno al 30%). In ogni caso, bisogna essere consapevoli del fatto che un TMO non è come un'operazione chirurgica (in cui si taglia via un pezzo e si guarisce...). Un paziente sottoposto a un TMO deve sopportare a lungo una scarsa qualità di vita fino a quando le cellule del donatore non cominciano a svilupparsi in un "nuovo" midollo osseo; possono conseguire molti inconvenienti connessi alla scarsa reattività alle malattie infettive ed ad una condizione tipica della maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto che viene chiamata "malattia del trapianto contro l'ospite" (abbreviata come GVH); questa malattia varia sia per gravità che per durata. In ogni caso, se esiste un donatore consanguineo si deve affrontare un TMO, dato che i vantaggi superano di gran lunga gli svantaggi. Invece, un TMO con un donatore estraneo è da considerarsi come una scelta del medico e dei genitori del paziente, che devono essere a conoscenza dei rischi di questo intervento.

Per quanto riguarda le altre terapie, ognuna può risultare efficace per un intervallo di tempo variabile, secondo le condizioni del paziente. I farmaci più comunemente usati sono gli androgeni, un gruppo di sostanze chimiche collegate agli ormoni maschili. Essi sono stati adoperati per la prima volta dal Dr. N.T. Shahidi nel 1955. Sono seguiti miglioramenti nella terapia che hanno portato ad un progresso sostanziale nella sopravvivenza dei pazienti AF. Infatti, una sensibilità a questi farmaci stimola in modo rilevante la produttività del midollo osseo dei pazienti e li fa sopravvivere per un periodo di tempo che raggiunge i venti anni (se tutto va nel modo giusto). Sfortunatamente, in molti pazienti gli androgeni non possono essere adoperati a lungo per diversi motivi: 1) la loro efficacia diminuisce gradualmente fino a diventare nulla; 2) danneggiano il fegato e a volte la terapia deve essere interrotta per impedire che si verifichino ulteriori danni al fegato; 3) provocano un'interruzione nella crescita; 4) le bambine soffrono di virilizzazione indotta dagli androgeni (caratteristiche maschili come peli in eccesso e cambiamento della voce). Gli androgeni possono, quindi, essere considerati uno strumento efficace, sebbene limitato, per stimolare la crescita delle cellule del sangue nei pazienti AF.



I pazienti divenuti insensibili agli androgeni ed inadatti al TMO vengono sottoposti a trasfusioni di sangue e di piastrine. Nei casi migliori, la durata di vita dei pazienti può venire prolungata di qualche anno dalle trasfusioni. E' importante che si ottengano trasfusioni di piastrine in cui sia stata accertato l'HLA, sebbene gli esami HLA non sono praticati dappertutto (il termine HLA indica la compatibilità della superficie delle cellule rispetto a cellule estranee): ad esempio, su 5.000 donatori se ne troveranno solo 3 che abbiano le piastrine HLA-compatibili; se le piastrine trasfuse non sono compatibili, il paziente le distruggerà nel giro di pochi giorni. In conclusione, le trasfusioni possono essere considerate una terapia di emergenza e di durata limitata.

Un ultimo trattamento proposto per i pazienti AF è basato su alcuni prodotti chimici "anti-radicali". Che cos'è un radicale e perchè siamo interessati ai radicali nell'anemia di Fanconi? In parole molto semplici, i radicali sono prodotti chimici instabili e reattivi formati a partire da diverse sostanze; i radicali che ci interessano di più sono quelli formati dall'ossigeno, un gas dell'atmosfera. I radicali derivanti dall'ossigeno risultano coinvolti in molti eventi avversi, fra cui malattie dei vasi sanguigni e del cuore, l'invecchiamento ed alcune forme di cancro. Nel caso dell'AF, un ruolo dei radicali dell'ossigeno è stato osservato in alcuni studi a partire dal 1977. Questi studi hanno mostrato che le cellule in coltura dei pazienti FA sono sensibili all'ossigeno atmosferico e che alcuni prodotti chimici anti-radicali permettono alle cellule FA di riacquistare alcune delle loro funzioni normali. Negli ultimi anni, degli studi condotti in Europa hanno dimostrato che anche i pazienti AF (e non solo le loro colture cellulari) reagiscono in modo anormale riguardo alla chimica dell'ossigeno. Per citare solo due esempi, abbiamo appreso che alcuni globuli bianchi (chiamati granulociti neutrofili) di pazienti AF rilasciano una quantità più alta del normale di radicali molto reattivi; in parole semplici, potremmo dire che queste cellule si comportano come se fossero sempre "irritate". (Normalmente questo è il loro compito, visto che un "granulocita irritato" è un'arma essenziale per uccidere i microbi invasori, responsabili delle malattie infettive). Questi dati sono stati rilevati da studi condotti da Ljudmila G. Korkina prima a Mosca e poi a Napoli e in parte già pubblicati su riviste scientifiche internazionali. Più recentemente, la Dr.ssa Ingrid Emerit, a Parigi, ha rilevato per prima l'esistenza di un "fattore clastogeno" presente nel plasma dei pazienti AF. Un "fattore clastogeno" è una sostanza (o una miscela) capace di rompere i cromosomi da soggetti sani; la presenza di questo fattore potrebbe in parte dare ragione delle rotture spontanee nelle colture di cromosomi AF. Questi risultati sono stati comunicati al convegno di Bethesda sull'anemia di Fanconi dello scorso novembre (Notiziario N. 4). Tuttavia i dati non sono stati ancora pubblicati per esteso e siamo tenuti, al momento, a conservare il dovuto riserbo. Molti altri dati testimoniano un ruolo dei radicali liberi dell'ossigeno nelle manifestazioni dell'anemia di Fanconi, nell'organismo dei pazienti (e non semplicemente artefatti nelle colture cellulari). Tali manifestazioni sono evidentemente una conseguenza di un difetto congenito proprio dell'anemia di Fanconi. Sappiamo, comunque, che un eccesso di radicali causa ulteriori danni e, verosimilmente, gioca un ruolo nel predisporre i pazienti alle leucemie ed ai tumori, oltre a contribuire al progressivo scompenso del midollo osseo, produttore delle cellule del sangue. Logica conclusione di quanto abbiamo appreso finora è che molti medici (ma, finora, non tutti) concordano sul fatto che un eccesso di produzione di radicali liberi (o un'aumentata sensibilità ad essi) deve essere contrastato attraverso un trattamento di supporto per prevenire (o ritardare) l'impoverimento del midollo osseo e la trasformazione maligna. Tra i prodotti chimici e le abitudini alimentari più comunemente suggeriti, appaiono più consigliabili i seguenti (secondo le attuali conoscenze ed ascoltando il punto di vista del tuo medico): 1) Vitamina E (5 mg/kg al giorno); 2) Vitamina C (5 mg/kg al giorno); 3) Beta carotene (0,1 mg/kg al giorno); 4) Acido folico (1 mg/kg al giorno); 5) Nicotinamide (5 mg/kg al giorno). Un'altra componente di tali supplementi alimentari è costituita dai flavonoidi, prodotti chimici di origine naturale normalmente venduti sotto forma di miscele. Uno specifico flavonoide, la rutina, è stato riferito dalla Dott.ssa Korkina come inibitore della sovrapproduzione di radicali dell'ossigeno da parte dei granulociti AF. In base a questi dati, molti dei nostri bambini AF stanno prendendo la rutina in dosi di 50 mg/kg al giorno sia in Italia che in Germania. Dopo solo un anno dall'inizio di tale trattamento, è troppo presto per trarre conclusioni e le ricerche su questo trattamento si protrarranno ancora per alcuni anni. Al momento, l'unica affermazione seria possibile è che la rutina non può essere considerata



come "medicina miracolosa": come per molti altri farmaci, sembra che essa funzioni in misura molto diversa nei singoli pazienti. Ci sono motivi per ritenere che alcuni pazienti abbiano subito dei miglioramenti, che in altri non si sono osservati. Ne sapremo di più in futuro. Punto rilevante di tutta la situazione è che ci mancano informazioni complessive sui meccanismi coinvolti per cui, al momento, gli agenti anti-radicalici possono essere considerati solo come trattamento di supporto e non una cura. Alcuni ricercatori stanno portando avanti studi sull'argomento e possiamo aspettarci che ulteriori informazioni (sui relativi meccanismi e sui farmaci da proporre) ci permetteranno di trattare i nostri bambini AF più efficacemente in futuro.

Delle recentissime notizie provenienti dagli Stati Uniti ci danno nuove speranze di una cura reale ed efficace per questa malattia. Ho appreso che è in corso uno studio (di laboratorio, *in vitro*) destinato ad iniziare la terapia genica. Ciò significa introdurre un pezzo di DNA normale che corregga il comportamento delle cellule (dette "staminali") da cui derivano i globuli bianchi e rossi e le piastrine; se questo esperimento funzionerà, queste "cellule staminali istruite" (appartenenti al paziente stesso, quindi senza i problemi dei trapianti) riusciranno a produrre quantità normali di cellule del sangue. Molte sono le domande irrisolte, ma sappiamo che gli scienziati stanno lavorando sul sentiero principale per risolvere il nostro problema e per curare l'anemia di Fanconi. L'idea di questo esperimento ha avuto origine da un enorme impegno per identificare i geni anormali coinvolti nell'anemia di Fanconi. Un primo gene è stato identificato nel 1992 a Toronto, in Canada, dal Dr. Manuel Buchwald e collaboratori; al momento sono molti i laboratori impegnati in tutto il mondo ad identificare gli altri geni AF.

### Diagnosi

La tua terza domanda trova una risposta più semplice ed una più complessa. Come ho detto sopra, la diagnosi viene effettuata mediante il test al DEB (di instabilità cromosomica). Il test viene condotto sui linfociti (un tipo di globuli bianchi) di bambini ed adulti; inoltre, è possibile effettuare il test su cellule di feto (prima della nascita). Si tratta di un test piuttosto preciso sebbene relativamente costoso e di lunga esecuzione. Una questione aperta è quella relativa al periodo della gravidanza in cui si può effettuare la diagnosi prenatale: cioè a due mesi e mezzo oppure a cinque mesi dopo il concepimento. Potrebbe sembrare una scelta tecnica dei medici: tuttavia questa implica delle scelte veramente difficili per le persone coinvolte. Cosa fare se nascerà un altro bambino AF? Sebbene il problema sia connesso a sentimenti e punti di vista strettamente personali, si può trarre una conclusione dalle conoscenze attuali: la grande esperienza in questo campo della Dr.ssa A.D. Auerbach ha portato alla raccomandazione di una diagnosi prenatale precoce (fra le 9 e le 10 settimane). Sono personalmente d'accordo con la Dr.ssa Auerbach: mi sembra preferibile che la diagnosi sia la più precoce possibile. [Poichè, come ho già scritto, la Dr.ssa Auerbach lavora nel tuo Stato, alla Rockefeller University di New York, non esitare a contattarla per qualunque informazione o necessità]. Gli attuali studi daranno nuove prospettive di diagnosi precoce; un'altra importante questione è quella della diagnosi dei "portatori sani" (chiamati anche eterozigoti), cioè le persone che potrebbero avere un bambino malato se procreano con un altro "portatore". Quest'ultima è una questione aperta, che molte sorelle e molti fratelli di pazienti FA vorrebbero vedere risolta (giacchè essi hanno due possibilità su tre di essere portatori). Al momento non esiste alcuna analisi per determinare una diagnosi della condizione di eterozigote, ma sono in corso alcuni studi in questa direzione.

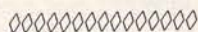
Spero di aver dato una sufficiente risposta alla tua breve lettera. Ti ringrazio per avermi dato l'opportunità di rispondere ad alcune domande che potrebbero essere poste da qualcun altro in futuro. Se avessi ancora bisogno di aiuto, non esitare a contattarmi ancora.

Cordialmente,

Giovanni Pagano



*Un padre porta a casa suo figlio in delirio mortale. Per il bambino morente, la realtà si trasforma in attrazione per un mondo luminoso e magico. Per il padre, sarà la sciagura consolata dal credere il figlio in un mondo di sogno? In questa Ballata, J.W. Goethe racconta — dipinge — la tragedia eterna del sopravvivere a un figlio. Una maledizione che passo dopo passo gli Umani sognano di sconfiggere. Oltre la speranza, qualcuno ci riuscirà.*



# ERLKÖNIG

Wer reitet so spät durch Nacht und Wind?  
Es ist der Vater mit seinem Kind;  
Er hat den Knaben wohl in dem Arm,  
Er faßt ihn sicher, er hält ihn warm.

Mein Sohn, was birgst du so bang dein Gesicht? -  
Siehst, Vater, du den Erlkönig nicht?  
Den Erlenkönig mit Kron und Schweif? -  
Mein Sohn, es ist ein Nebelstreif. -

“Du liebes Kind, komm, geh mit mir!  
Gar schöne Spiele spiel ich mit dir;  
Manch bunte Blumen sind an dem Strand,  
Meine Mutter hat manch gülden Gewand.”

Mein Vater, mein Vater, und hörest du nicht,  
Was Erbkönig mit leise verspricht? -  
Sei ruhig, bleibe ruhig, mein Kind;  
In dürren Blättern säuselt der Wind. -

“Willst, feine Knabe, du mit mir gehn?  
Meine Töchter sollen dich warten schön;  
Meine Töchter führen den nächtlichen Reihn,  
Und wiegen und tanzen und singen dich ein.”

Mein Vater, mein Vater, und siehst du nicht dort  
Erlkönigs Töchter am düstern Ort? -  
Mein Sohn, mein Sohn, ich seh es genau:  
Es scheinen die alten Weiden so grau. -

“Ich liebe dich, mich reizt deine schöne Gestalt;  
Und bist du nicht willig, so brauch ich Gewalt.”  
Mein Vater, mein Vater, jetzt faßt er mich an!  
Erlkönig hat mir ein Leids getan! -

Dem Vater grausets, er reitet geschwind,  
Er hält in Armen das ächzende Kind,  
Erreicht den Hof mit Mühe und Not;  
In seinen Armen das Kind war tot.

## IL RE DEGLI ELFI

*Chi cavalca così tardi per notte e vento?  
E' il padre con suo figlio;  
Ha in braccio il fanciullo ben stretto,  
Lo regge sicuro, lo tiene caldo.*

*"Figlio mio, perchè il volto nascondi?"  
 "Non lo vedi, padre, il re degli Elfi?  
 Il re degli Elfi con corona e manto?"  
 "E' una striscia di nebbia, figlio mio."*

*"Su, caro bimbo, vieni via con me!  
Chè giochi belli giocherò con te;  
Molti fiori e colori sono sulle rive  
E molte vesti d'oro ha mia madre."*

*"Padre mio, padre, non senti  
Che promesse mi fa il re degli Elfi?"  
"Quieto, stai quieto, bambino;  
E' il vento che smuove foglie secche."*

*"Vuoi, bel fanciullo, venire con me?  
Le mie figlie buona cura avranno di te;  
Le mie figlie guidano le danze di notte  
Flessuose danzano e cantano per te."*

*"Oh padre, padre mio, e non vedi lì  
Le figlie del re in quel luogo oscuro?"  
"Figlio mio, figlio, lo vedo bene:  
I vecchi salici paiono così grigi."*

*"Ti amo, mi attrae la tua bella persona;  
e tu non vuoi, così ti prendo di forza."  
"Oh padre, padre mio, adesso mi prende!  
Il re degli Elfi mi ha fatto male!"*

*Inorridisce il padre e cavalca veloce,  
Tra le braccia tiene il bimbo gemente,  
Raggiunge la casa pensando allo stremo  
Nelle sue braccia il bambino era morto.*



## *La pagina della madre*

*Un altro bambino della nostra associazione ci ha lasciato. Conoscevamo tutti noi le sue condizioni precarie già da tempo, come per altri prima, ma non avevamo mai abbandonato la speranza, insieme ai suoi genitori; non volevamo credere che un evento così terribile potesse verificarsi, fiduciosi in quello che può definirsi "un miracolo". Quando avviene ormai puntualmente, la dipartita di un nostro bambino, un sordo dolore ci attanaglia, e la paura ci pervade, perchè sappiamo che questa è una malattia che non perdona. Troppe volte i rintocchi hanno suonato alla stessa maniera per poter sperare di rimanerne illesi. Solo una grande fede può aiutare un genitore di un bambino condannato dall'anemia di Fanconi, poichè le statistiche, tranne per rarissime eccezioni, parlano chiaro. Questi bambini raramente raggiungono l'età adulta, in una sorta di dolorosa espiazione..... mi chiedo di quale colpa. Penso che l'impotenza non dico di guarire, ma almeno di evitare il progredire del male, sia quanto di più doloroso possa capitare ad un genitore. In attesa che si trovi la soluzione genetica al problema anemia di Fanconi, l'obiettivo della nostra associazione è proprio quello di fornire, attraverso un'opera capillare d'informazione, a noi genitori ed agli operatori sanitari, delle terapie di mantenimento frutto di varie ricerche che in taluni casi hanno avuto un'elevata dose di successo, liberando parecchi piccoli pazienti da trasfusioni routinarie fino ad ottenere, nei casi più fortunati, anche un miglioramento dei valori ematologici. A tutto questo si è arrivati con grandi difficoltà organizzative, nonchè economiche, ed il merito maggiore, al di là della generosità dei soci e dell'ambiente scientifico e di quanti abbiano prestato il proprio apporto quasi sempre gratuitamente, credo lo si debba al fondatore, al suo coraggio, ed alla sua enorme abilità di tessere insieme varie "matasse". Oggi questa associazione rappresenta l'unica nostra speranza di salvezza anche qualora a volte sia troppo tardi per intervenire. Ed ogni vita che si è consumata troppo in fretta dev'essere da stimolo ad andare avanti incessantemente, a non rilassarsi neanche un attimo perchè può essere fatale, e sperare che tutto il dolore che ci continua ad annientare serva a salvare altre vite in un prossimo futuro.*

*Fabrizia Cuomo*



DALL'AMERICA

**Un messaggio di Lyn Frohnmayer  
Fondatrice del Fanconi Anemia Research Fund  
Eugene, Oregon**

*Nel 1985, David ed io organizzammo il Gruppo di Sostegno delle Famiglie Fanconi. Avevamo due figlie affette da questa malattia, non sapevamo di nessuno con la stessa malattia e ci sentivamo terribilmente isolati. Volevamo imparare da altre famiglie. Sapevamo che da soli eravamo impotenti; credevamo che se avessimo organizzato un gruppo di famiglie coinvolte nel problema, avremmo potuto stimolare e finanziare la ricerca, e avere un reale impatto su questa terribile malattia. Nel 1985, 19 famiglie Fanconi entrarono a far parte del nostro gruppo.*

*Il Fondo per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (Fanconi Anemia Research Fund) fu fondato ufficialmente [...] nel febbraio del 1989. [...] Linda Solin si impegnò a tempo pieno; le sue capacità organizzative e nella raccolta di fondi hanno contribuito enormemente al successo dei nostri sforzi durante i quattro anni di attività. Il Fondo per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi ha due scopi principali: aiutare e sostenere le famiglie colpite e finanziare la ricerca medica.*

**1. Gli sforzi per sostenere le famiglie**

*Attualmente, abbiamo circa 275 famiglie nella nostra rete di solidarietà. Pubblichiamo il Notiziario delle Famiglie Fanconi (FA Family Newsletter) due volte l'anno e lo inviamo a tutte le famiglie ed ai medici e ricercatori interessati. Inoltre, offriamo alle nostre famiglie un contributo per spese telefoniche e postali, e siamo stati in grado di aiutarle per le spese di trasporto quando hanno avuto necessità di viaggiare per consulti o trattamenti medici.*

*Nel luglio del 1991, tenemmo un simposio delle famiglie Fanconi a Washington, D.C.. Vi parteciparono circa trenta famiglie con più di 100 persone. Il 27 e 28 giugno del 1992 abbiamo tenuto il nostro secondo incontro ad Orlando, Florida. Vi hanno partecipato 65 famiglie, con più di 230 partecipanti. Si sono rivolti a noi ricercatori, medici curanti ed uno specialista nel trapianto di midollo. Il nostro terzo incontro avrà luogo a Bloomington, Minnesota, dal 16 al 18 luglio 1993.*

**2. Finanziamento della ricerca scientifica**

*Nei quattro anni scorsi la nostra organizzazione e le famiglie hanno raccolto quasi due milioni di dollari per il finanziamento della ricerca ed i servizi di sostegno alle famiglie. Abbiamo assegnato borse di studio a 12 progetti di ricerca. Otto di questi laboratori stanno cercando di individuare i geni che causano l'Anemia di Fanconi; quattro stanno investigando nuove terapie per i pazienti AF ed abbiamo tenuto 4 convegni scientifici. Studiosi provenienti dal Nord America e dall'Europa si sono incontrati per comunicare i progressi scientifici e sviluppare relazioni di collaborazione. Il nostro quarto convegno è stato co-sponsorizzato dai National Institutes of Health, ed è stato tenuto a Bethesda, Maryland, il 23 e 24 Novembre 1992. Vi hanno preso parte un centinaio di medici e di ricercatori.*

*Il Fondo per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi ha assegnato borse al Dr. Manuel Buchwald dello Hospital of Sick Children di Toronto, Canada, sin dal 1991. Nell'aprile del 1992, il Dr. Buchwald ha annunciato sulla rivista Nature la scoperta di uno dei geni dell'anemia di Fanconi. Ciò rappresenta l'apertura di una breccia estremamente importante sul fronte della comprensione di questa sconcertante malattia.*



*Gli scienziati stanno ora cominciando ad esplorare la possibilità di una terapia genetica contro questa devastante malattia. Altri laboratori stanno studiando le proteine che questo gene non riesce a produrre, nello sforzo di scoprire trattamenti più efficaci. Il nostro Fondo continua a dare borse a progetti di ricerca mirati alla scoperta di altri geni dell'AF e alla comprensione del meccanismo del gene difettoso finora scoperto.*

*Nel gennaio 1992 il Fondo ha assegnato una borsa all'Oregon Health Sciences University (OSHU) per sviluppare un centro di raccolta (depository) di linee cellulari Fanconi. I ricercatori della OSHU stanno analizzando le linee cellulari AF e stanno determinando quali famiglie cadano in quel "gruppo di complementazione" associato al gene C (FACC).*

*David ed io abbiamo scritto un piccolo testo intitolato "Anemia di Fanconi: Un manuale per famiglie e medici curanti". Questo è uno sforzo per spiegare questa malattia, le terapie comuni, strategie di lotta e sviluppo nella ricerca, in parole che le famiglie possano comprendere. [N.d.T.: Nei prossimi mesi disponibile in versione italiana]*

*Siamo fortemente incoraggiati dai molti sforzi delle organizzazioni AF in tutto il mondo. Confidiamo nel fatto che tutti insieme riusciremo a raggiungere una cura definitiva per questa malattia devastante.*

*Lynn D. Frohnmayer, MSW*

*Coordinamento supporto alle famiglie*

*Fondo per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi*

*Eugene, Oregon, USA*



### **Le Dimissioni di Linda Solin**

Dopo aver contribuito meravigliosamente alle attività del Fanconi Anemia Research Fund, Linda Solin ha dato le dimissioni, accettando un altro incarico. Linda non è la madre di un bambino Fanconi. Eppure, da quattro anni svolgeva a tempo pieno ed a titolo gratuito la sua opera di Coordinatrice del Fondo, dedicandosi completamente all'organizzazione, con i risultati visibili a tutti.

Un grazie sconfinato a questa gentile signora che ci mancherà, in America ed anche in Europa. Agli amici americani l'augurio di trovare un'altra persona altrettanto dedicata e creativa. Da noi in Europa, la speranza di incontrarne una simile, prima o poi..., in Italia,



### **Ultime Notizie da Lyn dal Convegno di Bloomington**

#### **Speranze dalla Riunione delle Famiglie**

Quaranta famiglie di 21 stati e tre nazioni hanno partecipato al Terzo Simposio Annuale delle Famiglie, tenuto a Bloomington, Minnesota, dal 16 al 18 Luglio. Questo convegno di famiglie non è stato il più grande, ma le conclusioni sono che le conferenze, i gruppi di lavoro e gli incontri informali sono stati quanto mai soddisfacenti e pieni di speranza. A



quelli che non sono potuti venire: ci siete mancati. Sono riferiti di seguito dei riassunti divulgativi per la gran parte delle relazioni scientifiche.

Il Dr. Arthur Niehuis è uno dei primi esperti mondiali della terapia genica. Nel corso di un'affascinante conferenza sulla terapia genica per l'anemia di Fanconi, ci ha informato che i trial clinici [per i pazienti del gruppo di complementazione C (il gene scoperto di recente)] potrebbero essere avviati all'inizio del 1994. Degli studi di laboratorio hanno già dimostrato che alcune delle cellule difettive AF prelevate da pazienti di questo gruppo possono essere corrette usando un retrovirus che trasporta il gene normale. Questo è un progresso sbalorditivo!

Il Dr. Markus Grompe ha collaborato strettamente con i National Institutes of Health (NIH) per identificare pazienti AF del gruppo C che potrebbero essere inclusi nell'imminente trial degli NIH per la terapia genica del gruppo C. Grompe è giunto per primo alla scoperta che soggetti AF di origine ebraica Ashkenazy hanno un'innalzata probabilità di appartenere al gruppo di complementazione C. La sua relazione ha chiarito svariate modalità in cui possono essere rivelate mutazioni del gene FACC in diversi pazienti, inclusi i soggetti non di origine israelitica.

Il Dr. Richard Harris ha rivelato clamorosi progressi nella riuscita del trattamento e nella sopravvivenza di pazienti AF sottoposti a trapianto di midollo osseo. Utilizzando donatori HLA compatibili e prima della trasformazione leucemica, tutti i 21 pazienti, trattati con un regime di condizionamento sviluppato dal Dr. Harris, sono in vita ed in buone condizioni. La durata della loro sopravvivenza varia tra i 2 ed i 70 mesi dopo il trapianto.

Sono incoraggianti i dati sulla fattibilità del trapianto con donatore compatibile non consanguineo nei pazienti AF. In base al grande aumento degli iscritti al Programma Nazionale Donatori di Midollo, la relazione della Dr.ssa Norma Ramsey ha indicato che questa risorsa diverrà sempre più importante per le famiglie AF prive di un figlio donatore.

Tre eminenti clinici hanno esaminato con lucidità varie proposte di trattamento. Il Dr. Nassrollah Shahidi ha riferito preziose riflessioni sugli effetti delle infezioni virali e batteriche sul midollo osseo, su come le trasfusioni possano deprimere le funzioni del midollo e sull'uso ed abuso della terapia adrogenica. Ha esaminato i potenziali effetti benefici del trattamento con vitamine e di una corretta igiene nella possibilità di prevenire la trasformazione maligna.

La Dr.ssa Blanche Alter ha condotto una rassegna degli esperimenti di laboratorio basati sull'uso di vari fattori di crescita in cellule midollari AF. Il fattore di crescita risultato più efficace *in vitro* sulle cellule AF è stato lo stem cell factor (SCF). Purtroppo, a causa di una serie di precauzioni circa la sua innocuità, non è previsto a breve termine l'uso dell'SCF per la sperimentazione clinica.

Il Dr. Joseph Gertner ha discusso i vantaggi e svantaggi legati all'uso dell'ormone della crescita umano nei bambini Fanconi. Ha sottolineato i possibili rischi e ha ipotizzato che si potrebbero attendere risultati significativi anzitutto in pazienti AF con un deficit di ormone della crescita.

Numerose riunioni di gruppi ha sollevato l'entusiasmo dei bambini Fanconi e delle loro famiglie. Queste sedute hanno dato libero sfogo a sentimenti, problemi, timori e nel confrontarsi con strategie e speranze.

§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§§



## DALLA GERMANIA

Il mio nome è Ralf Dietrich e coordino l'Associazione delle Famiglie Fanconi in Germania. Mia moglie Cornelia ed io abbiamo due figlie affette dall'anemia di Fanconi: Sarah Ninja (13 anni) e Valeska (8 anni). La nostra seconda figlia è sana. Iniziammo il nostro gruppo in Germania quattro anni fa. Ora siamo in contatto con circa 50 famiglie nel nostro Paese e con altre attraverso le associazioni in Olanda, Francia, Italia, Gran Bretagna e Stati Uniti.

I nostri obiettivi principali sono:

1. Stabilire contatti con le famiglie che non vogliono più rimanere isolate nel combattere questa rara malattia (lettere personali, telefonate, visite, weekend con genitori e bambini).
2. Apprendere, con l'aiuto dei medici, quanto più è possibile sulla malattia e la cura delle nostre due figlie affette.
3. Fornire informazioni su come altri hanno imparato a far fronte alla malattia (con i suoi problemi quotidiani, i timori e le complicazioni).
4. Visitare a casa o telefonare alle famiglie (se lo desiderano) per rispondere ai loro interrogativi o aiutarli in momenti di crisi o dopo la perdita di un bambino.
5. Distribuire notiziari e video alle famiglie che vogliono sapere di più sugli aspetti medico-scientifici.
6. Contattare medici e ricercatori per mettere in comune nuove informazioni e apprendere il più possibile sulle differenti manifestazioni della malattia; come comportarsi rispetto a complicazioni quali epistassi, emorragie gengivali o infezioni; le migliori modalità di trattamento con farmaci e trasfusioni; i benefici ed i rischi di un trapianto di midollo; l'impatto della ricerca sui geni AF e l'eventuale prospettiva di una terapia genica.
7. Organizzare riunioni delle famiglie Fanconi, con speciali resoconti di medici e ricercatori.
8. Partecipare ad incontri delle famiglie Fanconi anche di altre nazioni per conoscere meglio i diversi casi direttamente da loro.
9. Fare interviste video ai pazienti AF, genitori, medici e ricercatori per conoscere la loro esperienza della malattia ed i loro progetti per combatterla.
10. Raccogliere campioni di sangue dei pazienti e dei soggetti sani delle famiglie per immortalizzare le cellule ed eseguire le analisi di complementazione all'Università Libera di Amsterdam, in collaborazione con il Dr. Hans Joenje.
11. Raccogliere informazioni molto dettagliate con l'aiuto delle famiglie e degli ospedali circa i dati ematologici ed i trattamenti medici dei pazienti Fanconi da riassumere in grafici e tavole al computer per una migliore possibilità di confronto (e forse di previsione) dei molti casi differenti.
12. Tentare di contattare famiglie AF di nazioni europee più piccole per aiutarle [...] a creare associazioni [...] o a cooperare con i gruppi già esistenti in Germania Italia, Francia e Olanda.
13. Cercare di raccogliere più denaro possibile per finanziare tutti questi obiettivi.
14. Cercare di trovare altre famiglie Fanconi in Germania che vogliano aiutarci con un sostegno attivo in questi compiti.
15. Coordinare le nostre attività con i responsabili delle altre associazioni Fanconi nel mondo.

Alcuni esempi delle nostre principali domande sono:

- Quanto tempo il nostro bambino ed il bambino di altri genitori sopravviveranno?
- Quali sono i rischi più grandi per la loro vita?
- Fra quanto tempo inizierà la prossima crisi?
- A quali sintomi iniziali dobbiamo fare attenzione per tempo?
- Quando sarà il momento migliore per una trasfusione o per iniziare un trattamento medico?
- Quali altri tipi di complicazioni potrebbero verificarsi?



- Possiamo fare qualcosa in tempo contro queste complicazioni?
- Esiste una relazione tra un maggior numero di malformazioni e un abbassamento più rapido dell'emocromo?
- Esiste una relazione tra l'appartenenza ad un particolare gruppo di complementazione e l'andamento ematologico?
- E' possibile che ci siano grandi differenze tra gli emocromi dei bambini affetti in una stessa famiglia; se sì, perchè?
- Il trapianto di midollo osseo è la migliore possibilità per la sopravvivenza dei bambini?
- E' preferibile eseguire il trapianto al più presto possibile, anche se c'è solo un donatore compatibile ma non consanguineo?
- E' preferibile effettuare il trapianto prima di iniziare con le trasfusioni e/o con i farmaci?
- Quali sono i valori di emocromo più bassi per i nostri bambini, a cui possano resistere senza rischi eccessivi di emorragie, infezioni o complicazioni cardiache?
- Cosa possiamo fare per sapere di più sul migliore compromesso tra valori di emocromo abbassati e gli effetti indesiderati dei trattamenti?
- Quale è un ammontare ragionevole di globuli rossi per una trasfusione, quando le piastrine scendono al di sotto di 20 - o di 10.000?
- Sarebbe meglio effettuare un trapianto di midollo osseo ora, se si ha un donatore o potrebbe essere meglio aspettare due, tre o più anni perchè una terapia genica potrebbe essere un trattamento molto meno aggressivo con rischio minore di effetti indesiderati o esito mortale che un trapianto di midollo osseo?
- E' indispensabile dare la più alta priorità per i nostri bambini allo scopo di conservare il maggior numero possibile di scelte ancora disponibili. Forse perchè possiamo averne urgente bisogno in seguito?
- Potrebbe essere possibile che la terapia genica non abbia bisogno di radiazioni per eliminare il vecchio midollo?
- In vista del gran numero di famiglie che non hanno un donatore ottimale; date le numerose famiglie che preferiscono (sperano) di ottenere un trattamento più dolce; per quelle famiglie che (in tre, cinque o più anni) devono aspettare la scoperta del loro specifico gruppo di complementazione per ottenere la terapia genica: per tutte queste famiglie è indispensabile apprendere quanto più possibile sui trattamenti conservativi ma alternativi per strappare giorni e mesi ed anni contro questa terribile malattia?
- Potrebbe essere che alcuni, dei poveri bambini AF che abbiamo perduto, sono morti a causa di un "incidente", quale: un'insufficiente esperienza di alcuni medici circa le particolari esigenze dei pazienti AF; cure mediche assenti o di dosaggio insufficiente, o una rassegnazione troppo precoce per un'incompleta conoscenza degli alti e bassi di questa malattia; troppi piccoli errori nella routine clinica quotidiana con l'alternarsi di medici ed infermieri; troppo poca fiducia nelle conoscenze e nella sensazione per le buone decisioni proprie dei pazienti stessi o dei genitori?
- Che cosa possiamo apprendere con l'aiuto dell'esperienza di altri per quanto riguarda i valori molto bassi di piastrine e globuli rossi e bianchi, circa l'androgeno-terapia ed i tumori epatici; il problema del sovraccarico di ferro ed il successo del trattamento con desferal; il problema della compromissione delle funzioni renali con dialisi imminente o necessaria; l'eventuale successo dei trattamenti con rutina o vitamine; il successo delle trasfusioni con donatori di piastrine HLA-compatibili; il successo a lungo termine o la risposta ritardata al trattamento con androgeni; l'eventuale instaurarsi di un "ciclo naturale" di alti e bassi; bassi livelli di calcio e potassio dopo lunghi periodi di gravi emorragie come causa importante per ulteriori emorragie e così via?

Troppe domande perchè possa rispondere un singolo medico, soprattutto se dispone di informazioni solo su uno o pochi soggetti.

Ralf Dietrich



## Potenziali Benefici delle Vitamine per i Pazienti AF

N.T. Shahidi

Professore di Ematologia ed Oncologia Pediatrica  
University of Wisconsin Medical School  
Madison, Wisconsin, USA

Come sapete, i pazienti affetti dall'anemia di Fanconi (AF) hanno un rischio significativamente innalzato di contrarre leucemie ed altre forme di cancro. Le ragioni dell'alta incidenza di lesioni maligne nei pazienti Fanconi non sono chiare. L'aumento delle rotture cromosomiche e l'ipersensibilità alle specie reattive dell'ossigeno note come superossido e radicali liberi possono svolgere un ruolo. Infatti, i tipi di leucemie che si osservano nei pazienti AF sono quasi totalmente di origine mieloide e simili a quelli che riscontrano a seguito di irradiazioni o somministrazione di agenti chemioterapici. Questi agenti notoriamente danneggiano il materiale genetico delle cellule (DNA) producendo specie reattive dell'ossigeno. Dei cancerogeni ambientali, quali l'inalazione passiva di fumo, l'eccessiva esposizione a raggi ultravioletti e l'ingestione di prodotti carnei con elevate concentrazioni di sodio nitrato anche possono svolgere un ruolo.

Numerosi studi hanno mostrato una correlazione inversa tra il rischio di cancro ed il consumo di beta carotene (un precursore della vitamina A). Una scarsa assunzione o un basso livello plasmatico di beta carotene sono stati rilevati in persone che successivamente hanno sviluppato delle neoplasie. Ad esempio, diversi studi epidemiologici hanno indicato un rischio significativamente innalzato di lesioni neoplastiche o pre-neoplastiche in donne con bassi livelli di beta carotene. D'altro canto, si è osservato che la somministrazione di beta carotene o di altri retinoidi può prevenire diversi tipi di tumori. In un recentissimo - e alquanto convincente - lavoro, si è dimostrato che un derivato della vitamina A, l'isotretinoina, riduceva chiaramente l'incidenza di secondi tumori in un gran numero di pazienti che avevano ricevuto radioterapia e/o chemioterapia per tumori della testa e del collo. E' di interesse che nei masticatori di tabacco si riscontra una instabilità cromosomica confinata alla mucosa orale. Si è osservato che il beta carotene o la vitamina A sono in grado di prevenire o di indurre una completa remissione delle lesioni precancerose della cavità orale di questi individui.

Indagini separate hanno fornito prove che gli alimenti contenenti le vitamine C ed E sono altresì associati con rischi inferiori di alcuni tipi di cancro; per maggiori informazioni sul ruolo protettivo anti-cancro di queste vitamine antiossidanti, ho incluso una lista delle più recenti pubblicazioni in merito.

Mentre l'isotretinoina (acido 13-cis-retinoico) ha alcuni effetti collaterali, quali aridità della pelle, infiammazioni oculari ed innalzati livelli ematici di grassi, il beta carotene, la vitamina E e la vitamina C sono privi di tossicità ai dosaggi comunemente usati per la prevenzione dei tumori. Sebbene sia stato riferito che la vitamina E a dosaggi di 400 unità al giorno possa dar luogo ad una riduzione dell'adesività delle piastrine, non sono state riferite manifestazioni cliniche di emorragie in soggetti che ricevevano altissimi dosaggi quali 600-1000 unità al giorno. Poichè gli effetti potenzialmente benefici dell'assunzione di vitamine nei pazienti Fanconi sopravanzano di gran lunga i possibili effetti collaterali, non sembrano giustificati degli studi controllati usando dei placebo, per ragioni etiche. *[N.d.T.: l'Autore suggerisce di somministrare queste vitamine a tutti i soggetti Fanconi, senza lasciarne privi alcuni per verificarne l'efficacia].*

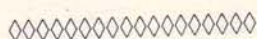
Oltre al loro possibile ruolo nella prevenzione dei tumori, le suddette vitamine possono dar luogo ad effetti benefici sulla crescita e sullo sviluppo e, possibilmente, sulle condizioni ematologiche dei



pazienti. E' ben noto che tre organi o tessuti, in particolare il midollo osseo, le gonadi maschili (testicoli) e l'epitelio gastrointestinale hanno il più elevato tasso di ricambio cellulare (e innalzato livello di sintesi del DNA). Quindi, questi organi sono particolarmente vulnerabili ad agenti quali le radiazioni, che producono specie reattive dell'ossigeno. Sebbene l'aplasia midollare e l'ipogonadismo siano ben note complicazioni dell'AF, [eventuali] anomalie del tratto gastrointesinale non sono state indagate nei pazienti Fanconi e resta sconosciuto se essi possano assorbire adeguatamente queste vitamine. Di conseguenza, è altamente desiderabile ottenere i livelli di base e successive misurazioni dei livelli vitaminici a seguito di somministrazione quotidiana.

Dopo accurate indagini, abbiamo trovato che è in commercio un prodotto in associazione che contiene tutte e tre queste vitamine e selenio. Questo oligoelemento è un componente della glutatione perossidasi, un ben noto enzima antiossidante. Ogni capsula gel contiene 5000 U di beta carotene, 500 mg di vitamina C, 200 UI di vitamina E, e 100 µg di selenometionina. Secondo i dati disponibili, due capsule [al giorno] dovrebbero fornire tutta la necessaria attività antiossidante agli adulti ed ai ragazzi al di sopra dei dieci anni, mentre ai bambini più giovani può essere somministrata una sola capsula [al giorno]. Per i bambini più piccoli che non possono ingoiare la capsula, se ne deve pungero l'estremità con un paio di forbici ed il contenuto può essere mescolato in un cucchiaino contenente il cibo preferito del bambino (ad es. del gelato). Bambini di meno di due anni possono ricevere la metà del contenuto della capsula. I dosaggi possono essere regolati secondo i valori individuali.

Vi esorto a portare il vostro medico a conoscenza di queste informazioni. In caso di domande da parte vostra o del vostro medico, chiamatemi ai seguenti numeri di ufficio: 001-608-263-6200 o -6202.



Il Dr. N.T. Shahidi ha un'esperienza clinica quarantennale nell'anemia di Fanconi. Tra l'altro, è stata sua la prima introduzione degli androgeni nel trattamento dell'AF, farmaci che conservano tuttora una estesa validità. I suoi punti di vista sull'utilizzazione di un trattamento di supporto con agenti anti-radicalici (ad es. le vitamine riferite in questa nota) costituisce autorevole consenso per molte attività - di ricerca ed applicative - promosse dall'AIRFA. L'uso di altri agenti di supporto non riferiti in questa nota (ad es. l'acido folico) è stato suggerito dal Dr. Shahidi e costituisce attualmente parte dei nostri suggerimenti (vedi lettera a Sal Primeggia).



*Nasrollah T. Shahidi*



## Documentario di Mario Franco

## ANEMIA DI FANCONI: UN ESPERIMENTO DELLA NATURA

Presentato al Festival internazionale del cinema per la gioventù di Giffoni Valle Piana, è già stato trasmesso dalla RAI e su Canale 8. Un'opera di solidarietà del regista, dell'attrice Cristina Donadio, dell'aiuto regista Nadia Mobilio e di Enzo Gragnaniello, che ha realizzato la colonna sonora. Il contributo della Cassa di Risparmio di Pesaro e di diversi amici...



**Mario Franco** si occupa di cinema e, in generale, di spettacolo, da più di venti anni. E', da trenta anni, è mio amico - eravamo assieme al ginnasio ed allora eravamo molto uniti. Come succede in queste amicizie decennali, per alcuni periodi ci siamo persi di vista, ritrovandoci con gioia ogni nuova volta, a raccontarci delle novità quasi come se ci fossimo lasciati pochi giorni prima.

**Claudio Gubitosi** è il direttore artistico del Giffoni Film Festival, che da venti anni propone una selezione di film per i giovani da tutto il mondo, realizzando un'esperienza unica nel nostro Paese e ben rara in generale, di lasciare ad una giuria di giovanetti della scuola media il giudizio sui film in concorso. Grazie a un comune amico, Biagio Formisano, l'AIRFA ha ricevuto il benvenuto a Giffoni per dare il suo messaggio al pubblico locale. Come suggerito dagli organizzatori, era necessario preparare un mezzo audiovisivo sull'anemia di Fanconi per dare un messaggio conciso e significativo su questa malattia e sulla nostra organizzazione. Dunque, il compito nuovo (e non programmato) di realizzare - in meno di due mesi - un documentario sull'anemia di Fanconi e sull'AIRFA.

Chiedo subito aiuto a Mario Franco (sono ben abituato a chiedere aiuto in giro...). E la nostra "cosa" parte. Mario a sua volta parla di noi con i suoi amici, per chiedere il loro aiuto per noi e per ridurre i costi all'indispensabile. Accolgono il suo appello - offrendo gratuitamente la loro opera - tre professionisti di talento. Il compositore **Enzo Gragnaniello** scrive la musica origi-

nale per il video. **Cristina Donadio** la figura della madre di un bambino Fanconi, impersonato dal suo nipotino, inoltre, Cristina dà la voce recitante per i testi fuori campo. Infine, **Nadia Mobilio** assiste Mario Franco nella direzione e nell'organizzazione del video. Questo viene realizzato a tempo di record, sia con riprese a Napoli che utilizzando immagini di repertorio, attingendo tra l'altro a riprese di **Ralf Dietrich**, il coordinatore dell'associazione Fanconi tedesca.

Compaiono nel video i volti di numerosi studiosi che hanno segnato la storia di questa malattia, a partire da un'immagine di Guido Fanconi fino ai giorni nostri; la parte bio-medica della nostra "storia" è descritta dagli interventi di **Ljudmila Korkina, Adriana Zatterale, Maurizio De Caterina e Luciano Pinto** ("attore" anche lui, nello spiegare alla "madre" Cristina Donadio che suo figlio ha una diagnosi di anemia di Fanconi). Ma il video non è nato "soltanto" come divulgazione scientifica; vuole dare anche un'idea dell'esperienza umana che accompagna questa realtà e, naturalmente, informare sull'AIRFA e le altre associazioni Fanconi nel mondo. Quindi, oltre alle immagini di repertorio di Ralf, occorre una testimonianza diretta. Purtroppo, occorre che qualcuno si "esponesse", a scapito della propria privacy; alla fine, dopo molte discussioni e qualche attrito, ha accettato mio figlio **Antonio** di "raccontarsi", da spettatore a testimone... Alla fine, qualche mia parola su "chi siamo, che vogliamo".





In alto: Mario Franco con Nadia Mobilio (sinistra) e Cristina Donadio (destra). In basso: Leo Gullotta con Giovanni, Norma e Antonio Pagano; a sinistra il piccolo attore Michele Colangelo.



La sera del 4 agosto ero al Festival di Giffoni, nella manifestazione serale dove si premiavano tra gli altri i registi **Paolo e Vittorio Taviani** e che si sarebbe conclusa con la proiezione del film "L'Olio di Lorenzo". Fui chiamato da **Leo Gullotta**, che conduceva la serata con **Mara Venier**, davanti ad un pubblico di 4000 spettatori. Innanzitutto, furono proiettati i primi minuti del nostro video. Leo Gullotta mi rivolse una serie di domande, seguite da altre, alcune molto acute, provenienti dal pubblico, soprattutto dai giovani della giuria. Prima di congedarmi, **Leo Gullotta a nome del Festival promise che l'incasso dei biglietti del Festival 1994 sarà interamente devoluto all'AIRFA.**

Un'importante conseguenza di quella serata e di tutti questi sforzi: **Leo Gullotta** ha immediatamente accettato la mia proposta di aiutarci con la sua immagine nei nostri messaggi promozionali, che faremo il possibile per diffondere sulla stampa ed in televisione.

Hanno permesso la realizzazione del video, oltre agli amici che hanno offerto gratuitamente la loro opera, la **Cassa di Risparmio di Pesaro** (con tre milioni) e gli amici **Maurizio Fallerini** (due milioni), **Massimo Gscheider** (un milione e mezzo), **Alessandro e Antonio Santini** (un milione), **Vincenzo Forgione** (un milione), un anonimo (500.000 lire) e **Luciano Calò** (300.000 lire).

.....

Tutti i lettori che volessero ricevere copia del documentario possono ordinarlo riempiendo questo modello, al prezzo "promozionale" di 30.000 lire. Sarebbe bello - e speriamo vivamente - che i nostri amici proiettassero a casa o nelle loro comunità il video, tentando di organizzare localmente raccolte di fondi pro-AIRFA.



AIRFA

Via Santa Lucia, 97

80132 NAPOLI

Inviatemi N..... copie del documentario in videocassetta (20 minuti)

"Anemia di Fanconi: Un Esperimento della Natura"

al prezzo di lire 30.000 l'una.

Vi allego copia della ricevuta del versamento sul ccp 17987801 intestato all'AIRFA

Nome.....

Cognome.....

Indirizzo.....

cap.....Città.....





## LA PARTECIPAZIONE DELLE SCUOLE

\*\*\*\*\*

*Continua senza soste la gara di solidarietà dei bambini e dei giovani di sempre più numerose scuole, con l'aiuto dei loro genitori e dei presidi, docenti e personale non docente. Sempre più persone comprendono l'importanza della nostra lotta e, con l'aiuto che riceviamo, contiamo di non deludere le attese di contribuire fattivamente alla sconfitta di questa malattia. Nascono le più insperate iniziative, anche da parte di persone che avevano solo ricevuto tra le mani una copia del nostro Notiziario: come è stato il caso della classe 5aD del I Circolo Didattico di Ottaviano (Napoli), che hanno organizzato una vendita di oggetti portati da casa, in favore dell'AIRFA (nella foto in basso).*

*Un ringraziamento particolare a tutte le persone - allievi e tutto il personale - del Liceo Artistico di Napoli, che ha raccolto un milione e mezzo; in particolare una sola classe, la 4aN, ha raccolto 300.000 lire con iniziative "porta a porta", anche all'esterno della scuola. L'Istituto Magistrale "Fonseca" di Napoli si è mobilitato raccogliendo un milione, in solidarietà per Valentina Mignone, allieva dell'Istituto e sorella del povero Francesco. Questi non sono che alcuni esempi della forza e della solidarietà che si sta suscitando nelle scuole intorno al problema dell'anemia di Fanconi. In ciascuna delle scuole riferite nel riquadro (con i rispettivi contributi x1000), tantissime persone si sono impegnate in ogni modo per essere vicini ai nostri bambini ed alla nostra Associazione.*

**UN GRAZIE DI CUORE A TUTTI!**

\*\*\*\*\*

Liceo Artistico Statale NAPOLI	1500
Istituto Magistrale "Fonseca" NAPOLI	1000
Istituto Magistrale "Villari" NAPOLI	800
Scuola Elementare I Circolo OTTAVIANO (NA)	750
Scuola Elementare "Cuoco" NAPOLI	710
Scuola Media Statale "Rocco Scotellaro" ERCOLANO (NA)	680
Scuola Media Statale "Maria Luigia Velotti" CASORIA	550
Scuola Media Statale "A. Vespucci" MONTE DI PROCIDA (NA)	500
Scuola Media Statale "R.Viviani" ex Nevio NAPOLI	405
Scuola Media "Schipa" NAPOLI	370
Scuola Elementare "Vito Fornari" NAPOLI	200
Istituto Tecnico Commerciale "A. Diaz" 80138 NAPOLI	200
Scuola Elementare "G. Pascoli" URBINO	192
Scuola Media Statale "Iaccarino" ERCOLANO (NA)	165
Istituto Magistrale "Virgilio" POZZUOLI	120
Scuola Media Statale "Ungaretti" ERCOLANO	118
Scuola Media Statale "G. Deledda" NAPOLI	110
Istituto Magistrale di Nola NOLA	100
Scuola Elementare XXIII Circolo TARANTO	100

Gli alunni della 5a D  
del I Circolo Didattico  
di Ottaviano (NA).





Tradotto da:

**ECC**

*newsletter*

Giugno 1993

## Anemia di Fanconi: una Malattia Modello per la Predisposizione alle Neoplasie

*H. Joenje, F. Arwert, M.L. Kweee, A. Westerveld*

Dipartimenti di Genetica Umana

Università Libera e Università di Amsterdam

Facoltà di Medicina, Amsterdam



E' noto che le neoplasie derivano da alterazioni nel DNA che si accumulano nelle cellule somatiche, in particolare alterazioni che influiscono su geni regolatori della crescita. Il reale rischio di sviluppare un cancro non dipende soltanto da fattori esogeni di danno al DNA (esposizione a cancerogeni, abitudini di vita), ma anche dalla costituzione genetica, che determina la capacità di una cellula di evitare o minimizzare l'evenienza di alterazioni oncogene del DNA. La comprensione dei meccanismi alla base dei processi cellulari "anticancerogeni" è uno dei principali obiettivi nella odierna ricerca oncologica. Un approccio promettente si basa su rare mutazioni umane che causano sindromi note come "malattie da instabilità cromosomica", tra cui l'anemia di Fanconi (AF). I pazienti che soffrono di questa malattia sono caratterizzati da predisposizione alle neoplasie e da aberrazioni cromosomiche che si verificano "spontaneamente" nelle loro cellule in coltura. Le cellule AF sono anche estremamente sensibili ad agenti alchilanti bifunzionali (quali la ciclofosfamide, il cis-platino, la mitomicina C), offrendo quindi l'opportunità per studiare meccanismi cellulari di tolleranza verso gli agenti intercalanti.

La recente identificazione del primo gene dell'AF ha suscitato un impeto di interesse per questa sindrome. I Dipartimenti di Genetica Umana delle due università di Amsterdam hanno avviato un consorzio di ricerca per accelerare la comprensione dei meccanismi di

anti-oncogenesi nell'AF attraverso una collaborazione internazionale.

### Anemia di Fanconi: aspetti clinici

Con un'incidenza da 1 a 5 per milione, l'AF è una malattia rara. I pazienti AF si possono presentare con svariate anomalie congenite (malformazioni scheletriche, malformazioni renali, microcefalia) e tipicamente hanno un ritardo nella crescita. Il principale sintomo che compromette la sopravvivenza è una progressiva insufficienza midollare che investe tutte le linee emopoietiche (anemia aplastica), che di solito ha inizio tra gli 8 e i 10 anni di vita.

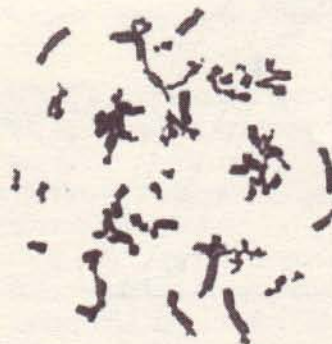


Figura 1 Rotture cromosomiche da una metafase in linfocito da anemia di Fanconi, indotte da una concentrazione di mitomicina C che non è in grado di indurre danni rilevabili nei cromosomi di soggetti sani.

Inoltre, i pazienti AF hanno un rischio spiccatamente innalzato (di 16.000 volte)



di sviluppare una leucemia mieloide cronica, o forme altrimenti rare di leucemie. La maggioranza dei pazienti soccombe prima della pubertà per anemia aplastica o leucemie. I pazienti che sopravvivono alla pubertà hanno un rischio innalzato di contrarre tumori solidi, in particolare carcinomi squamosi.

La modalità di trasmissione ereditaria per l'AF è di tipo autosomico recessivo, il che significa che i genitori, di per sé asintomatici, sono portatori del difetto genico ed hanno il 25% di probabilità di procreare un figlio affetto.

La malattia è clinicamente eterogenea, anche all'interno delle famiglie. Sono stato riferiti rari casi che sono restati asintomatici e la cui diagnosi era esclusivamente basata sul test di instabilità cromosomica, effettuato in quanto era stato diagnosticato in famiglia un altro caso (sintomatico). Questa situazione mostra la possibilità che un numero significativo di pazienti AF possa sfuggire alla diagnosi.

### Caratteristiche cellulari

L'osservazione microscopica dei cromosomi da colture di linfociti AF rivela tipicamente un livello innalzato da (10 a 20 volte) di aberrazioni cromosomiche "spontanee". Un'ulteriore caratteristica peculiare delle cellule AF in coltura è la loro ipersensibilità agli effetti di rottura cromosomica e di inibizione della crescita esercitati dagli agenti alchilanti bifunzio-

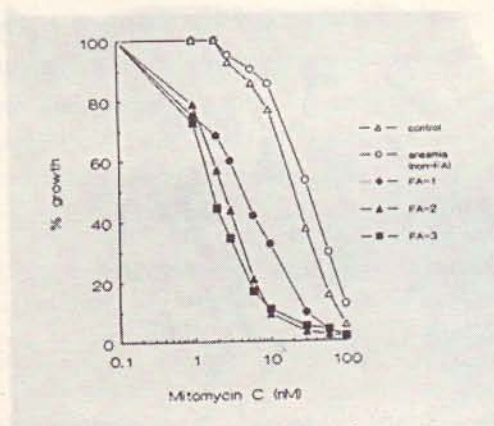


Figura 2 Inibizione della crescita indotta da mitomicina C in linfoblasti umani misurata nel corso di un periodo di coltura di cinque giorni in presenza di varie concentrazioni del farmaco, che mostra una spiccata ipersensibilità delle cellule derivanti da pazienti Fanconi (FA-1, -2, -3)

nali (intercalanti), quali i citostatici mitomicina C, ciclofosfamide, cis-platino ed il cancerogeno sperimentale diepossibutano. Per una chiara diagnosi di AF è essenziale confermare l'ipersensibilità cellulare al diepossibutano o alla mitomicina C in un test di frammentazioni cromosomiche.

### Trattamenti e terapie

I pazienti per lo più rispondono ad un trattamento a lungo termine con androgeni o corticosteroidi che possono stabilizzare l'emocromo a livelli accettabili per un limitato numero di anni. Il problema del midollo osseo può essere risolto da un trapianto con un donatore (fratello o sorella) HLA-identico, che ha una probabilità di successo ragionevolmente elevata (75-80%).

### Almeno quattro geni possono causare l'Anemia di Fanconi

L'ipersensibilità delle cellule AF agli agenti intercalanti è stata utilizzata per dimostrare una vasta eterogeneità genetica, mediante "analisi di complementazione". Quando delle linee cellulari provenienti da pazienti AF distinti vengono fuse per produrre linee cellulari ibride tetraploidi, il fenotipo AF (per es. la sensibilità alla mitomicina C) persisterà se i difetti dei due pazienti si trovano sullo stesso gene. Invece, la sensibilità sarà soppressa se i difetti si trovano su geni diversi, in quanto uno dei partner della fusione fornisce una versione corretta del gene difettivo nell'altro partner e viceversa. Dei pazienti le cui linee cellulari non possono correggere (o "complementare") il difetto reciproco sono definiti come appartenenti allo stesso "gruppo di complementazione". Usando questa strategia, C. A. Strathdee, A. M. V. Duncan e M. Buchwald (allo Hospital for Sick Children di Toronto, Canada) hanno trovato quattro gruppi di complementazione (A, B, C, D), il che implica che vi sono almeno quattro geni che possono causare l'AF, se difettivi. L'estensione dell'analisi di complementazione per includere un maggior numero di pazienti potrebbe rilevare l'esistenza di un numero ancora maggiore di geni AF.



## Clonazione del primo gene AF (FACC)

Un recente fatto di rilievo nella ricerca sull'AF è stata la clonazione del gene FA del gruppo C, un altro successo del gruppo di Buchwald a Toronto, che ha usato un metodo di complementazione funzionale mediante una *library* di cDNA clonato in un vettore *shuttle* con un virus di Epstein-Barr. Il gene, localizzato sul cromosoma 9q22.3, codifica per una proteina di 558 aminoacidi. La proteina, come previsto dalla sequenza di cDNA, non possiede richiami (*motifs*) noti di DNA o di nucleotidi, nè altri aspetti che possano fornire un indizio alla sua funzione. La produzione di anticorpi contro questa proteina è un importante passo successivo nella direzione di scoprirne la localizzazione e le funzioni nella cellula.

## Nuove prospettive per i pazienti AF?

Dopo la clonazione del primo gene AF, la terapia genica delle cellule staminali nel midollo osseo può divenire una possibilità terapeutica, che, secondo le attese, dovrebbe curare l'aplasia midollare ed inoltre eliminare l'eccesso di rischio di leucemie mieloidi nei pazienti AF. Sono in corso esperimenti di laboratorio in numerose istituzioni per ottimizzare le condizioni del trasferimento del gene in cellule staminali del midollo osseo e si spera che tra non molto tempo sarà condotto il primo trial clinico. Tuttavia, in base alla situazione attuale potranno essere ammessi a tale trattamento i soli pazienti del gruppo C, considerati una minoranza. Resta molto lavoro da fare prima che la terapia genica divenga una reale possibilità per tutti i pazienti AF. Come fatto più immediato, si deve delineare l'analisi di complementazione come un fine saggio diagnostico di routine per identificare i geni difettivi nelle famiglie AF. Un altro obiettivo urgente è quello di clonare i geni difettivi dei gruppi di complementazione A, B e D e, forse, degli altri gruppi ancora da scoprire.

## Un Consorzio Europeo di Ricerca sull'Anemia di Fanconi

Il gruppo di ricerca sull'AF ad Amsterdam è in stretta collaborazione con l'Università di Leida (Dr. M.Z. Zdzienicka), e con alcuni gruppi in

Francia (Prof. E. Gluckman e Prof. E. Moustacchi, Parigi), Germania (Prof. T. Schroeder-Kurth, Heidelberg; Prof. H. Hoehn, Würzburg; Dr. M. Digweed e Prof. K. Sperling, Berlino), Italia (Dr. A. Savoia, San Giovanni Rotondo), Regno Unito (Dr. C. Mathew, Londra), in collaborazione con il laboratorio di Buchwald (Toronto), per formare una rete internazionale di ricerca AF ("EUFAR"). I principali obiettivi dell'EUFAR sono:

1. Determinare il numero di geni che causano l'AF e clonare questi geni. Ciò implica l'analisi di complementazione in un gran numero di pazienti, un compito enorme iniziato recentemente all'Università Libera di Amsterdam. La clonazione del gene del gruppo A viene effettuata in collaborazione tra Leida (Zdzienicka) ed Amsterdam (Arwert e Westerveld). Sono al lavoro sui geni dei gruppi D e B rispettivamente Moustacchi a Parigi e Buchwald a Toronto.



Figura 3 Il gruppo di ricerca sull'anemia di Fanconi al Dipartimento di Genetica Umana all'Università Libera di Amsterdam. Da sinistra a destra: Mei-Lan Kwee, M.D., Fré Arwert, Ph.D., Anneke Oostra, Carola van Berkel, Martin Rooimans, Jerome Lo Ten Foe, M.Sc., Hans Jonje, Ph.D.

2. Determinare come questi geni controllano la stabilità cromosomica e prevengono l'oncogenesi.
3. Determinare le mutazioni dei geni AF trovate nei pazienti europei.
4. Correlare i genotipi (tipi di gene AF affetti; natura delle mutazioni trovate) con le caratteristiche fenotipiche, sia a livello cellulare che a livello clinico.

5. Applicare queste conoscenze a vantaggio dei pazienti, per la rilevazione dei portatori e per la diagnosi prenatale.

Il successo dell'EUFAR dipende largamente dalla collaborazione con le associazioni di famiglie AF che ora esistono in Germania, Italia,



Francia, Regno Unito e Olanda. L'associazione tedesca ha già svolto un ruolo essenziale nel raccogliere i campioni di sangue di molti pazienti AF e dei loro familiari. I linfociti B di questi campioni sono trasformati in linee cellulari linfoblastoidi permanenti, che entrano a far parte della riserva di cellule EUFAR all'Università Libera di Amsterdam. Queste linee cellulari sono materiale indispensabile non solo per l'analisi di complementazione ma anche per molti altri progetti di ricerca programmati dall'EUFAR.

---

**Coordinatori delle associazioni delle famiglie Fanconi in Europa:**

Germania	R. Dietrich, Unna-Siddinghausen tel. +49-2308-2324
Francia:	S. Silverston, Vitry tel. +33-1-46801083
Italia:	G. Pagano, Napoli tel. +39-337-860250
Regno Unito:	D. Westmoreland, Nottingham tel. +44-602-269634
Olanda:	R. Baas, Groningen tel. +31-50-774498

---

**Bibliografia**

- I Arwert F, Kwee ML. I Chromosomal breakage in response to cross-linking agents in the diagnosis of Fanconi anemia. In: Schroeder-Kurth T, Auerbach AD, and Obe G: Fanconi Anemia: Clinical and Experimental Aspects, Springer Verlag, Berlin, 1989, pp. 83-92.
- I Joenje H, Gille JJP. I Oxygen metabolism and chromosomal breakage in Fanconi anemia. n: Schroeder-Kurth T, Auerbach AD, and Obe G: Fanconi Anemia: Clinical and Experimental Aspects, Springer Verlag, Berlin, 1989, pp. 174-182.
- I Kwee ML, Kuyt LP. I Fanconi anemia in The Netherlands. n: Schroeder-Kurth T, Auerbach AD, and Obe G: Fanconi Anemia: Clinical and Experimental Aspects, Springer Verlag, Berlin, 1989, pp. 18-33.
- I Stratthdee CA, Duncan AMW, Buchwald M. I Evidence for at least four Fanconi anemia genes including FACC on chromosome 9. *Nature Genetics* 1992;1:196-198.
- I Stratthdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. I Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 1992;356:763-767.

*Cari amici,*

*questo numero viene chiuso il 28 agosto 1993, con notevole ritardo causato da impegni di lavoro e, soprattutto, dalla realizzazione del "nostro" documentario diretto da Mario Franco, che mi ha impegnato per il testo, l'organizzazione ed il montaggio. Dunque, un ritardo ben giustificato. Spero che arriveranno molte richieste della videocassetta. Innanzitutto, perchè è un buon lavoro - sia come informazione che per gli aspetti umani - e sono certo che l'apprezzerete. Inoltre, i contributi che pure ci sono stati non hanno coperto le spese (inevitabili, al di là dell'opera volontaria di Mario Franco e degli altri amici...). Dunque, questa realizzazione è finora in passivo per l'AIRFA, che già aveva diversi impegni da onorare. Quindi, mandate TANTI ordini per il documentario!!!*

*Grazie, sempre, a tutti gli amici che hanno inviato le loro quote associative, o altri contributi maggiori o minori. A causa dell'assenza agostana della Tesoriera e per la necessità di chiudere finalmente questo numero, non uscirà "l'articolo dei ringraziamenti": salvo ricordare il prezioso contributo di tre milioni della Cassa di Risparmio di Pesaro e degli altri amici che hanno sostenuto la realizzazione del documentario e, per il secondo anno, il contributo di un milione del Gruppo Vincenziano di Solopaca.*

*Il prossimo numero uscirà puntualmente (è una promessa!) a dicembre. Sarà breve, ma avrà allegata la traduzione italiana di un prezioso opuscolo sull'anemia di Fanconi, edito da Lyn Frohnmayer.*

*Certamente l'AIRFA ha bisogno del vostro contributo economico e, vi prego, non stancatevi di aiutarci e di inviare i vostri contributi. Al di là di questo sostegno, abbiamo urgente bisogno di aiuto, come impegno di volontariato. Aiuto soprattutto in sede e nelle due sezioni regionali: ma non solo. Per il futuro prossimo, spero che altri amici prenderanno iniziative in altre città. Per esempio, organizzare proiezioni del nostro documentario e diffondere questo Notiziario... Ci aiutate, amici?*

*Giovanni Pagano*

\*\*\*\*\*