

# AISS Informa

ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DI SHWACHMAN - ONLUS

Numero 28

Iscritta Registro Regionale Organizzazioni Volontariato – Regione Veneto  
C.F. 92112250284

Dicembre 2012

Sta terminando un altro anno e l'attività dell'Aiss continua a pieno ritmo.

Come molti di voi si saranno accorti, quest'anno non verrà realizzata la sottoscrizione a premi che ci ha accompagnato molti volte durante il periodo di Natale e che ha permesso alla nostra associazione, soprattutto nei primi anni di vita, di ottenere dei fondi importanti per la ricerca. Nonostante questo l'Aiss per l'anno 2013 ha deciso di rinnovare il finanziamento a due progetti di ricerca condotti dal dr. Cazzaniga e dalla dr.ssa Mercuri insieme al dr. Cesaro e di finanziare cinque nuovi progetti di ricerca che saranno condotti dalla dr.ssa Nicolis, dal dr. Morini, dalla dr.ssa D'A-mico, dalla dr.ssa Tridello e dalla dr.ssa Maserati, per una spesa complessiva di € 53.300,00.

Per poter sostenere queste spese ci affidiamo alla vostra generosità e di tutti coloro che vorranno darci una mano, partecipando alle varie attività che l'Aiss organizza oppure semplicemente facendo un'offerta tramite il versamento sul conto corrente postale o bancario e con il 5 x mille nella denuncia dei redditi al numero di codice fiscale che ricordiamo di seguito.



Tanti auguri di buone feste e di un sereno 2013 !!!

**Codice Fiscale dell'Aiss**  
**92112250284**

S  
O  
M  
M  
A  
R  
I  
O

- ▶ "Origine delle anomalie cromosomiche" e "Proprietà meccaniche del globulo rosso e dei neutrofili" nei pazienti SDS.....p. 2
- ▶ Studio del gene EF-2 nei pazienti con SDS ma negativi per le mutazioni del gene SBDS.....p. 4
- ▶ Accordo Telethon e azienda farmaceutica Shire plc .....p. 6
- ▶ Comunicato Sen. Baio riguardo i LEA (Livelli Essenziali Assistenza) .....p. 6
- ▶ Gruppo Spinning palestra FHSIKO di Ascoli Piceno .....p. 7

## RISULTATI OTTENUTI AL TERMINE DEL 1° ANNO DI FINANZIAMENTO DEL PROGETTO DI RICERCA RELATIVO ALLA SINDROME DI SHWACHMA-DIAMOND

- 1) origine delle anomalie cromosomiche tipiche nella linea maturativa della cellula staminale emopoietica;
- 2) proprietà meccaniche del globulo rosso e dei neutrofili: correlazioni con aspetti clinici dei pazienti

Ricercatore principale: Dr. Antonella Minelli (Dip. di Patologia Umana ed Ereditaria ora Dip. di Medicina Molecolare, sez. Biologia Generale e Genetica Medica, Università degli Studi di Pavia).

Collaboratori: Prof. Pasquali e Prof. Maserati (Varese), Dr. Longoni (Monza), Dr. Sainati (Padova), Dr. Zecca e Prof. Locatelli (Pavia), Dr. Cristiani (Pavia), Prof. Sasso (Napoli).

\* \* \* \* \*

1) Le anomalie citogenetiche clonali più frequentemente osservate nel midollo osseo di pazienti affetti dalla Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) sono un isocromosoma per il braccio lungo del cromosoma 7 [i(7)(q10)] ed una delezione di parte del braccio lungo del cromosoma 20 [del (20)(q11)].

Dati non pubblicati relativi ad indagini citogenetiche condotte in colture di sangue periferico non stimolato di alcuni pazienti SDS, hanno dimostrato, anche se in un numero minore di cellule, la presenza di quelle stesse alterazioni cromosomiche già osservate nel loro midollo osseo (F. Pasquali and E. Maserati, comunicazione personale). Sulla base di queste osservazioni, è stato pianificato di isolare da sangue periferico differenti tipi cellulari (linfociti e granulociti) allo scopo di 1) verificare se le anomalie cromosomiche del midollo osseo persistono anche in cellule differenziate; 2) determinare se la distribuzione delle anomalie citogenetiche in questi tipi cellulari si

differenzi nei differenti pazienti; 3) associare i risultati ottenuti alle caratteristiche ematologiche dei pazienti.

Nell'arco del primo anno di finanziamento sono stati raccolti campioni di sangue periferico (nelle modalità descritte nel progetto presentato all'AISS e validate dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Pavia) appartenenti a quattro casi ed in essi è stata eseguita la separazione delle cellule attraverso gradienti di densità.

Successivamente da queste cellule è stato estratto ed analizzato il DNA genomico, in parallelo con il DNA dei genitori dei pazienti, per la presenza delle anomalie cromosomiche sopraindicate attraverso l'amplificazione (PCR) di specifiche sequenze altamen-

te polimorfiche distribuite nelle regioni cromosomiche interessate.

In tutti i casi è stata osservata una differenza quantitativa nei linfociti e/o granulociti tra gli alleli localizzati nelle regioni cromosomiche coinvolte dalle specifiche anomalie cromosomiche clonali, [del (20)(q11)] nel caso 1 e 2 e [i(7)(q10)] nel caso 3 e 4, come era stato precedentemente dimostrato nel midollo osseo.

### COMITATO SCIENTIFICO DELL'AISS

#### DIRETTORE

**Dr. Marco Cipolli**

Centro Fibrosi Cistica  
Ospedale "Borgo Trento"  
- Verona -

Tel. 045 8122293

Fax 045 8122042

mail [marco.cipolli@ospedaleuniverona.it](mailto:marco.cipolli@ospedaleuniverona.it)

Questi risultati, sebbene ottenuti in un numero limitato di casi, hanno suggerito che:

1) le anomalie cromosomiche dimostrate nel midollo osseo persistono anche in cellule completamente differenziate;

2) in alcuni casi è possibile osservare un comportamento differente sia per tipo cellulare che per anomalia cromosomica: [del (20)(q11)] è espressa in misura maggiore nei granulociti che nei linfociti (caso 2), mentre [(7)(q10)] (caso 4) è paragonabile in entrambi i tipi cellulari.

Ottenere questo tipo di evidenze analizzando un numero maggiore di casi può fornire informazioni nell'ambito delle correlazioni con il fenotipo ematologico dei pazienti.

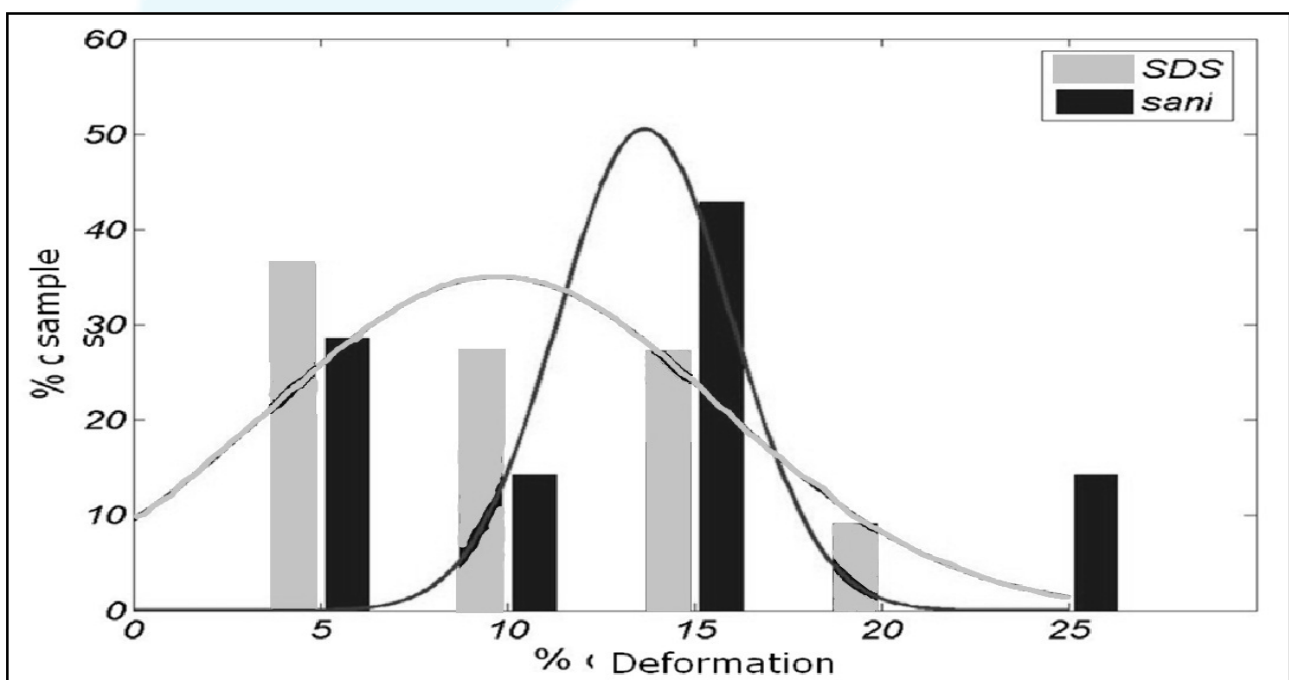
\* \* \* \* \*

2) La seconda parte del presente progetto, condotta in collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria Elettronica dell' Università degli Studi di Pavia, ha riguardato lo studio delle proprietà meccaniche dei globuli rossi in pazienti SDS, con mutazioni note nel gene SBDS, attraverso l'utilizzo di un particolare strumento denominato "Tenditore Ottico" (Optical Stretcher ,OS). Il principio di funzionamento di questo strumento si basa su una trappola ottica a due fasci contropaganti che consente di intrappolare la cellula, che è successivamente deformata aumentando la potenza del laser. L'analisi dell'elasticità della cellula è ottenuta valutandone la deformazione in funzione della forza ottica applicata.

I risultati finora ottenuti dimostrano la fattibilità di questa tecnica per lo studio delle proprietà meccaniche dei globuli rossi nei pazienti affetti da SDS; in particolare, suggeriscono una minore deformabilità dei globuli rossi provenienti da dieci pazienti SDS rispetto a controlli sani di pari età.

Si tratta di risultati preliminari da verificare, in primo luogo, aumentando il numero dei casi analizzati ed anche estendendo l'analisi ad altri tipi cellulari quali i neutrofili che mostrano nella SDS una ridotta chemiotassi ed altri difetti funzionali.

Il grafico sotto riportato riassume la distribuzione statistica della deformazione delle cellule ad una data forza ottica.



Relazione del Progetto:

## "STUDIO DEL GENE EF-2 NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SHWACHMAN MA NEGATIVI PER LE MUTAZIONI NEL GENE SBDS

finanziato dall'Associazione Italiana Sindrome di Shwachman.

Responsabile: *Elena Nicolis*.

La Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una malattia ereditaria cronica rara; un bambino ogni 50.000-150.000 circa nasce con questa malattia. E' caratterizzata prevalentemente da insufficienza pancreatica e anomalie dei globuli bianchi.

La malattia si manifesta per lo più entro i primi anni di vita, anche se vi sono diagnosi in età più avanzata. Le caratteristiche più frequenti sono una difficile digestione per l'insufficienza pancreatica e una neutropenia. Possono essere presenti anche infezioni, anomalie della conformazione delle ossa, bassa statura. In una minoranza di affetti (5-25%) è possibile si sviluppino leucemie.

La SDS può esprimersi con maggiore o minore gravità in individui diversi e viene pertanto trattata con terapie che variano da soggetto a soggetto, costituite per lo più da estratti pancreatici, vitamine e antibiotici.

La SDS è determinata da alterazioni a livello di un gene chiamato *SBDS*. I geni sono sequenze di una struttura complessa chiamata DNA e vengono ereditati in coppie: una copia, detta allele, è ereditata dal padre; l'altro allele è ereditato dalla madre.

In un malato di SDS entrambi gli alleli sono difettosi. Viceversa, un portatore di SDS è un

individuo sano che possiede un allele difettoso ed un allele normale. I portatori di SDS sono approssimativamente lo 0.75% della popolazione, cioè una persona ogni circa 150 è portatrice.

Circa il 90% dei pazienti SDS ha 2 mutazioni note, una sull'allele ereditato dalla madre e una sull'allele ereditato dal padre. Il restante 10%, pur avendo una clinica tipicamente SDS, non mostra alcuna mutazione. Questo progetto si propone di investigare su questo gruppo di pazienti, andando a studiare un gene, chiamato EF-2, che possiede delle caratteristiche molto simili al gene *SBDS* e che potrebbe, se mutato, dare la stessa patologia nota nei pazienti SDS.

E' convinzione unanime che la proteina *SBDS* sia essenziale nella biogenesi dei ribosomi, in stadi molto precoci, come dimostrato da esperimenti *in vivo* nel topo, nel quale l'assenza della proteina provoca l'arresto dello sviluppo embrionale e quindi morte prenatale.

Altre due malattie da deficit midollare sono dovute a mutazioni in geni coinvolti nella biogenesi dei ribosomi: nella sindrome di Diamond-Blackfan le proteine Rps19 e Rps24, coinvolte nella via della maturazione della subunità 40S, sono mutate e nella discheratosi congenita, dove la proteina *DKC1* è mutata, anch'essa coinvolta nella maturazione della subunità 60S.

I ribosomi sono presenti in tutte le cellule e assicurano la sintesi delle proteine assemblando gli aminoacidi in una sequenza predeterminata. Essi sono indispensabili per questi processi, dato che è solo nello spazio compreso tra le due subunità ribosomiali che le interazioni tra mRNA, tRNA e aminoacidi possono aver luogo, in modo da consentire la precisa disposizione spaziale degli aminoacidi nel formare la proteina, la cui sequenza è codificata a livello della sequenza nucleotidica dell'mRNA. La correttezza di queste interazioni sembra dipendere in larga misura dall'organizzazione molecolare del ribosoma.

La sintesi delle proteine richiede anche una serie di fattori: questi includono fattori di inizio che fanno cominciare la traduzione, fattori di rilascio che fanno terminare le catene proteiche e fattori di allungamento che assistono i molti passaggi tra l'inizio e la fine della sintesi.

Sono noti tre tipi di fattori di allungamento, chiamati EF-1A, EF-1B e EF-2.

EF-2 è quindi un fattore cruciale nella cascata di eventi che portano alla sintesi delle proteine. Il gene per EF-2 si trova sul cromosoma 19 ed è composto da 15 esoni. Il professor Warren dell'Università di Cambridge (GB) in un suo importante lavoro sulla SDS, indicava EF-2 come un buon candidato per la ricerca di mutazioni in quel gruppo di pazienti SDS-like, circa il 10% del totale degli affetti, che, pur presentando una clinica del tutto SDS non hanno mutazioni nel gene SBDS.

Scopo del progetto finanziato dall'Associazione Italiana Sindrome di Shwachman è stato di selezionare un gruppo di pazienti con una clinica

SDS ma privi di mutazioni nel gene SBDS. Nella realtà italiana la percentuale di pazienti con queste caratteristiche si aggira sul 5%, circa la metà di quanto segnalato dalla letteratura internazionale.

È stato raccolto il sangue periferico di quattro pazienti con caratteristiche SDS-like (clinica SDS: ipoplasia midollare espressa come neutropenia; disfunzioni pancreatiche espresse come tripsinogeno e isoamilasi sierica bassi, grassi fecali anormali. Assenza di mutazioni nel gene SBDS). Dal sangue è stato estratto il DNA e si è proceduto con l'analisi del gene EF-2 mediante amplificazione dei 15 esoni e sequenziamento.

L'analisi non ha evidenziato alcuna variante nella sequenza del gene EF-2 causante alterazioni del fattore di trascrizione codificato. In un paziente è stato trovato un polimorfismo nell'introne 8, privo di caratteristiche deleterie.

Grazie al finanziamento dell'AISS è stato possibile affrontare l'analisi di un piccolo gruppo di pazienti che non hanno ancora una diagnosi certa. La metodica messa a punto consentirà di analizzare in futuro altri pazienti con le medesime caratteristiche.

È in preparazione una relazione del progetto, a carattere scientifico, che verrà sottoposta ad una rivista scientifica.





## COMUNICATO DEL SEN. BAIO

11 ottobre 2012.

"Sperando di fare cosa gradita, desidero rispondere alla preoccupazione che molte Associazioni evidenziano circa la data del 31 dicembre 2012, quale termine previsto dal DL n. 158/2012 per la revisione dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Come sapete, grazie all'interlocuzione costante con le Vostre associazioni, il tema è già da tempo alla nostra attenzione e il decreto Sanità, ora all'esame della Camera dei Deputati, reca la previsione di tale aggiornamento.

Anche al Senato approveremo, convintamente, la legge di conversione del suddetto decreto legge e sarà nostro compito, grazie al Vostro aiuto e alla Vostra sollecitazione, vigilare su tale aspetto. Dopo l'approvazione definitiva, richiederemo in Commissione Sanità al Senato un'audizione del Ministro Balduzzi sullo stato di attuazione della norma, così da evitare il procrastinare del termine e far sì che, entro il 31 dicembre p.v., la revisione dei LEA sia concretamente operativa.

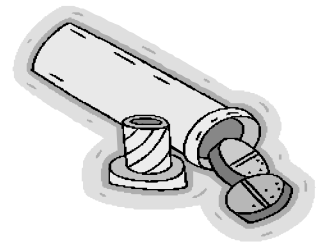
Ho concordato tale modalità di azione con il Presidente della Commissione Igiene e Sanità, Sen. Antonio Tomassini, così da avviare, come di consueto, un'iniziativa trasversale, nell'ottica di un migliore perseguimento del bene comune."

Un caro saluto. Sen. Emanuela Baio

### ACCORDO TRA TELETHON E L'AZIENDA BIO-FARMACEUTICA SHIRE

La ricerca Telethon si conferma un polo attrattore di investimenti internazionali: la Fondazione italiana dedicata alle malattie genetiche rare ha infatti siglato un importante accordo di collaborazione con la **multinazionale del farmaco Shire plc**, che si è impegnata a sostenere con un finanziamento quinquennale di **oltre 17 milioni di euro** la ricerca dell'**Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) di Napoli**, diretto da Andrea Ballabio.

Grazie alla sinergia tra l'eccellenza scientifica del Tigem e la comprovata esperienza di Shire nello sviluppo e nella distribuzione di terapie, l'accordo rappresenta un passo importante verso l'obiettivo comune di rendere **disponibili terapie efficaci** ai pazienti affetti da malattie genetiche rare. In questa ideale staffetta, grazie al sostegno economico di Shire i ricercatori dell'Istituto Telethon di Napoli continueranno a condurre in maniera indipendente la propria ricerca per sviluppare approcci di terapia genica o farmacologica su **malattie neurodegenerative** e da **accumulo lisosomiale**. I risultati più interessanti potranno successivamente essere rilevati dall'azienda che ne garantirà lo sfruttamento per sviluppare terapie efficaci da rendere disponibili ai pazienti in tutto il mondo.



Siamo orgogliosi di comunicarvi che un lavoro redatto dal Comitato Scientifico dell'Aiss, relativo alla caratterizzazione delle cellule Mesenchimali in pazienti SDS, è stato pubblicato su una importante rivista internazionale.

Questo è l'indirizzo internet per accedervi:

<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bcj.2012.40>

Complimenti al Comitato Scientifico dell'Aiss che lavora sempre con impegno e passione !



# Giornata all'insegna della solidarietà per il gruppo Spinning della Palestra PHISIKO di Ascoli Piceno.

Domenica 23 settembre un folto gruppo di bikers ha partecipato all'evento benefico organizzato come ogni anno dalla sezione locale dell'AISS (Associazione Italiana Sindrome di Shwachman).

Eterogeneo, folcloristico, allegro e colorato il serpentine di ciclisti (una trentina), "ragazzi e ragazze" dai 16 ai 60 anni, partiti nella mattinata

da Ascoli Piceno, per una "passeggiata non agonistica", con arrivo a Croce di Casale, dove si è svolto il consueto incontro/ pranzo, atto a raccogliere fondi per l'Associazione.

Da sempre sensibile e capace di coniugare forma fisica a solidarietà, momenti ludici a collaborazioni benefiche, anche in questa occasione la Palestra PHISIKO non ha fatto mancare la propria massiccia partecipazione, arricchita per l'occasione, anche dalla presenza della titolare della palestra stessa, signora Silvana Bocchino, ad avvalorare e confermare, i principi ai quali da sempre la struttura sportiva si ispira.



Al termine dopo i reciproci ringraziamenti e saluti, la comitiva è ripartita per un festoso rientro in città, con il proposito che possa trattarsi di un arri-vederci al prossimo anno ... ancora più numerosi !!!!

*Michele Tassi*

Il 6 aprile 2013 andrà in scena

il nuovo spettacolo

VarietAiss ad Ascoli Piceno .

Ancora non sappiamo

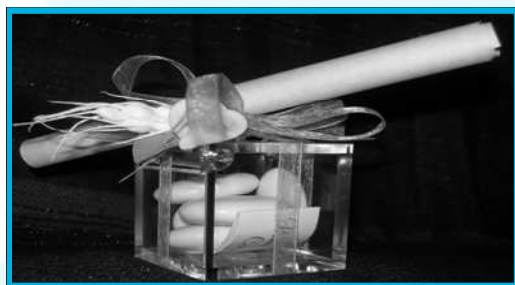
se il titolo sarà "VarietAiss 2"

oppure "VarietAiss il ritorno"

o addirittura "Ri-VarietAiss"

ma comunque ...

... siamo sempre noi !!!



*L'Aiss può aiutarti a festeggiare in modo originale i tuoi giorni più belli.*

*Possiamo confezionare bomboniere e/o pergamene per comunioni, matrimoni e tutte le occasioni speciali.*

*Ecco di fianco alcune fotografie delle nostre creazioni.*

*Contatta l'Aiss per decidere colori, confezioni e modalità di spedizione.*

*Con il tuo aiuto la ricerca farà un passo avanti verso la conoscenza e la cura della Sindrome di Shwachman.*

**TANTI AUGURI DI BUONE FESTE DALL'AISS !!!**

Aiss - Sede Legale - Presidente - Aurelio Lococo

Via Pioveghetto, 15 - 35136 PADOVA

Tel. e fax: 049/8736130

email: [aiss@shwachman.it](mailto:aiss@shwachman.it)

casella PEC: [aiss@pec.csvpadova.org](mailto:aiss@pec.csvpadova.org)

Codice Iban: IT 47 T 05035 12102 098570191396

