

## **Notizie scientifiche**

### **FA Family Newsletter #60, Fall 2016**

#### **Nuove iniziative per accelerare la ricerca sull'Anemia di Fanconi**

Il FARF si fonda sul principio che la ricerca sia la chiave di volta per l'anemia di Fanconi. Il FARF catalizza la ricerca attraverso simposi scientifici e programmi di ricerca di grande successo. Ma c'è ancora tanto da fare. Da gennaio il Dr. Brad Preston, quale primo Direttore Scientifico, ha assunto il compito di condurre la ricerca sull'anemia di Fanconi a un livello superiore. Scopo primario di Brad è accelerare la ricerca e applicare alla clinica le più avanzate e innovative scoperte scientifiche. Come primo passo, sta lavorando col Dr. Ray Monnat (Presidente del Comitato Scientifico del FARF) e coi membri del Comitato Dr. Rich Gelinas, Lynn Frohnmayer e Kevin McQueen a definire le priorità nella ricerca sull'FA ed identificarne le opportunità di accelerazione. Questo team dedicato di scienziati e genitori è il cuore, il nucleo centrale del nuovo *Consiglio per Accelerare e Focalizzare la Ricerca* (CFAR, che si pronuncia come l'inglese *see far* = guardare lontano). La *mission* (scopo fortemente sentito) è migliorare le condizioni cliniche dei pazienti FA, e nel più breve tempo possibile.

Il CFAR rivolge particolare attenzione alla prevenzione e diagnosi precoce della malattia, in particolare del danno midollare e delle neoplasie. I suoi membri lavorano insieme ad eccellenti scienziati e clinici di tutto il mondo allo sviluppo di nuove promettenti aree di ricerca. Ne sono esempi i trial preclinici e clinici per l'uso di farmaci che prevengano o ritardino il danno midollare e il cancro, la tecnica denominata *CRISPR- gene editing* per correggere le mutazioni FA, e l'immunoterapia per le lesioni orali precancerose. I prossimi passi del CFAR saranno l'identificazione di specifici progetti per il finanziamento da parte del FARF e l'uso del *Fondo David B. Frohnmayer per la Ricerca* e del *Fondo Knight*, entrambi di recente costituzione, per mandare avanti i più promettenti progetti volti a migliorare le condizioni cliniche dei pazienti FA. In aggiunta a questi nuovi finanziamenti "finalizzati", il FARF continuerà a finanziare progetti ad iniziativa del ricercatore, premiando le migliori idee dei migliori scienziati a livello mondiale.

---

#### **Nuove speranze per prevenzione, trattamento e cura del cancro di testa e collo**

*Bhuvanesh Singh, MD, PhD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center*  
*William William, MD, MD Anderson Cancer Center – Università del Texas*

Nell'impegno del FARF a sostenere le ricerche più avanzate e innovative, uno dei principali obiettivi è il cancro di testa e collo. Due fra le più entusiasmanti relazioni tenute a Camp Sunshine hanno riguardato potenziali nuovi trattamenti che potrebbero cambiare le sorti della partita in gioco. E' ben noto che gli adulti affetti da anemia di Fanconi presentano per questa neoplasia un altissimo rischio, da 500 a 700 volte aumentato rispetto alla popolazione generale, all'età media di 33 anni. Se il cancro è preso in tempo può essere curato chirurgicamente, altrimenti presenta un tasso di mortalità nei pazienti FA maggiore che nella restante popolazione. Ciò in quanto i necessari trattamenti chemio- e radio-terapici non sono tollerati dai pazienti FA. Ma tutto ciò sta per cambiare.

Secondo il Dr. Bhuvanesh Singh esistono nuove terapie promettenti: ora la chirurgia robotica riesce a raggiungere aree della testa e del collo di difficile accesso e prima irraggiungibili; ora la radioterapia

con protoni (o adroterapia), che è indirizzata con la massima precisione, è meglio tollerata dai pazienti FA; e all'orizzonte appaiono farmaci mirati, quali l'Erbitux, che ha ottenuto l'approvazione della FDA (Food and Drug Administration, istituzione USA corrispettiva dell'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco), che consente ai medici di ottenere gli stessi risultati con meno chemioterapia e minori radiazioni. Secondo il Dr. Singh, l'Erbitux non è un rimedio universale, ma la dimostrazione che sta venendo fuori una nuova classe di farmaci capaci di interferire con i pathway il cui funzionamento è indispensabile per la crescita tumorale. Nell'attesa che i trial clinici individuino nuovi farmaci il Dr. Singh raccomanda vivamente ai pazienti FA di vaccinarsi contro il virus HPV, di evitare assolutamente fumo ed alcool, e di sottoporsi a frequenti check-up allo scopo di individuare il cancro precocemente. Egli afferma: " Con l'anemia di Fanconi si eredita una predisposizione, non il cancro. Sempre qualcos'altro ne è la causa."

Anche il Dr. William William è ottimista riguardo i futuri trattamenti del cancro di testa e collo. La sua relazione indicava che in un futuro non troppo lontano l'immunoterapia potrebbe addirittura prevenire la malattia. Secondo il suo parere, gli anticorpi monoclonali attualmente in studio possono essere in grado di distruggere le barriere che le cellule cancerose erigono per proteggersi dai linfociti deputati a combatterle, quindi sfruttano lo stesso sistema immunitario del paziente per distruggere il cancro. Nel 2015, un trial clinico di Fase 1 di Pembroluzimab ha ridotto le lesioni nel 56% dei soggetti con cancro di testa o collo, e inoltre, nel 71% di questi soggetti responsivi, i benefici sono stati di lungo termine, con minimi effetti collaterali. Secondo il Dr. William, questo farmaco solleva interessanti quesiti: potrebbe venire assunto da pazienti ad alto rischio che non abbiano ancora sviluppato cancro di testa o collo, a scopo preventivo? Il suo gruppo nell'agosto 2016 ha varato un trial clinico volto a dare risposta a questa domanda. Ma in questo campo occorre procedere con prudenza: l'immunoterapia, che stimola il sistema immune, potrebbe anche incentivare il potenziale che scatena la GVHD (reazione del trapianto verso l'ospite) nei pazienti FA trapiantati? Occorrono ulteriori ricerche per rispondere a questa domanda.

---

### **Morfologia della Mano nell'Anemia di Fanconi**

*Scott Kozin, MD, Primario, Ospedale Pediatrico Shriners*

Nell'Anemia di Fanconi sono comuni le anomalie scheletriche, soprattutto di radio, pollice e ulna (l'osso lungo e sottile dell'avambraccio, dall'altro lato rispetto al pollice). Il radio può essere corto o mancare del tutto, da un solo lato o bilateralmente. In genere, se manca il radio manca anche il pollice, e l'ulna è più corta e spessa del normale ed incurvata verso il lato dove avrebbe dovuto esserci il radio.

Il Dr. Scott Kozin ha per il trattamento un approccio olistico, che tiene conto dell'intero spettro di abilità e limitazioni del singolo individuo, ed opera solo se i benefici appaiono superare i rischi. Egli si preoccupa soprattutto di non ridurre la funzionalità. Per esempio, in chi ha un difetto del radio, è comune la rigidità del dito indice; i bambini si adattano a questo problema afferrando gli oggetti col dito mignolo. Se si raddrizza la mano del bimbo, in realtà gli si complica la funzionalità.

Le possibilità di trattamento del difetto radiale includono lo stretching (allungamento), lo splinting (immobilizzazione con stecche) e la centralizzazione chirurgica. E' importante sapere che le ossa che sono congenitamente corte non possono allungarsi né raddrizzarsi, e i fallimenti sono frequenti. La chirurgia può migliorare l'aspetto, ma gli effetti sulla funzione sono incerti. Ogni caso è un caso a sé e va valutato singolarmente.

Il Dr. Kozin classifica le anomalie del pollice in base alla loro gravità e le tratta di conseguenza. Le anomalie minori (pollice ipoplasico) non richiedono alcun trattamento, e l'ipoplasia tenare può essere trattata con la ricostruzione, mentre l'assenza del pollice richiede una pollicizzazione (trattamento chirurgico mediante il quale si attribuisce a un altro dito la funzione di pollice). La pollicizzazione viene spesso attuata a un anno di età, quando il bambino modifica la presa da ulnare (col mignolo) a radiale (con pollice e indice). Comunque fino a tre anni non si verificano differenze nel tasso di successo degli interventi chirurgici, quindi si può attendere se non si è sicuri di voler operare o la funzionalità nel bimbo non è ancora chiara. Oltre la funzionalità esistente, altri aspetti su cui basare la decisione sono le condizioni generali di salute e la conta piastrinica.

*“Il Dr. Scott Kozin ha per il trattamento un approccio olistico, che tiene conto dell'intero spettro di abilità e limitazioni del singolo individuo, ed opera solo se i benefici appaiono superare i rischi.”*

---

### **Problemi Ginecologici nelle Donne con Anemia di Fanconi**

*Pam Stratton, MD, Consultorio Ginecologico, Eunice Kennedy Shriver, NICHD, NIH*

Le ragazze e le donne con Anemia di Fanconi possono andare incontro a molteplici problemi di ordine ginecologico, come il ritardo puberale, la menopausa precoce, cancro ginecologici e della mammella, riduzione della fertilità ed eccessive perdite mestruali.

Molti fattori diversi possono contribuire alle anomalie del ciclo mestruale, quali il basso peso corporeo, malattie croniche, bassa conta piastrinica, terapia androgenica, trapianto e disordini endocrini.

Le donne che vanno incontro a menopausa precoce possono prendere in considerazione la terapia ormonale sostitutiva, che offre protezione contro la perdita ossea, le vampate di calore e la secchezza vaginale.

Nella popolazione generale, non è ancora noto se la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare il rischio di attacco cardiaco, ictus o malattia tromboembolica, o causare un lieve aumento di rischio di cancro della mammella nelle donne in menopausa. Altri trattamenti terapeutici per l'osteoporosi includono i bifosfonati, e la supplementazione di vitamina D e calcio.

Le donne con FA spesso hanno una funzione ovarica ridotta e un periodo fertile accorciato, comunque possono restare incinte, anche dopo un trapianto. Quindi, sono da prendere in considerazione metodi contraccettivi se si vogliono evitare gravidanze.

La gravidanza è da considerare ad alto rischio nelle donne con FA. Il monitoraggio e trattamento di eventuali complicanze richiede interazione e coordinamento dello specialista in medicina materno-fetale con l'ematologo. Occorre cessare da subito la somministrazione di androgeni per evitare mascolinizzazione di un feto femminile. Le gravidanze FA vanno anche soggette ad alto rischio di preeclampsia, eclampsia, abortività e parto cesareo. Inoltre, emoglobina e conta piastrinica possono calare durante la gravidanza, al punto da richiedere trasfusioni.

Le donne che hanno subito un trapianto possono presentare complicanze aggiuntive per quanto riguarda la funzione ovarica e la gravidanza, in funzione del regime di condizionamento subito, della presenza di graft-versus-host-disease, dell'età e dell'epoca della pubertà rispetto al trapianto.

Sono attualmente disponibili alcune tecniche per preservare la funzione ovarica, da utilizzare prima del trapianto. L'ideale è congelare embrioni o ovociti (criopreservazione). Particolari ormoni usati per sopprimere la mestruazione possono altresì proteggere le ovaie stoppandone la funzione. Questo è un approccio ancora sperimentale. Altre opzioni per avere un figlio sono l'adozione o la maternità surrogata.

La Dr.ssa Pam Stratton ha parlato anche del cancro della mammella e dei cancri ginecologici, fra cui i carcinomi squamocellulari genitali, cervicali e vulvari. Come tanti altri tipi di cancro, anche questi tendono a verificarsi in età molto più giovane in presenza di FA. E' controverso se il carcinoma squamocellulare nelle donne con FA sia associato o no con l'HPV. Comunque, la Dr.ssa Stratton raccomanda la vaccinazione nonavalente (contro 9 ceppi del virus) a tutte le adolescenti con FA, e di vaccinarsi di nuovo dopo il trapianto. Soprattutto è importante che le donne con FA si sottopongano a screening per la ricerca di cancro e precancerosi cervicale e vulvare, almeno annualmente, a partire dai 18 anni, mediante citologia cervicale ed ispezione vulvare e vaginale. Diversamente dalla popolazione generale, nelle donne con FA la ricerca di HPV non modifica l'intervallo fra gli screening citologici. Ogni lesione sospetta va sottoposta a biopsia in quanto la valutazione visiva non è sufficiente per la diagnosi. L'escissione chirurgica di lesioni displastiche moderate o severe costituisce il trattamento ottimale per evitare la progressione neoplastica, che richiederebbe radio e chemioterapia. Chi ha un cancro del tratto genitale deve consultare immediatamente un ginecologo oncologo, in quanto il trattamento chirurgico è la migliore opzione terapeutica, e un esperto di FA va consultato sempre prima di somministrare chemio- o radioterapia.

Il numero di casi di cancro della mammella nell'FA non è particolarmente elevato, ma l'età di insorgenza è notevolmente inferiore a quella della popolazione generale (20-45 anni). A causa della sensibilità alle radiazioni delle donne con FA, i rischi da esposizione alle radiazioni nella mammografia devono essere ben valutati in relazione ai benefici di una eventuale diagnosi precoce. La Risonanza magnetica della mammella può essere preferibile, ma presenta un alto tasso di falsi positivi. L'esame clinico del seno 1-2 volte all'anno e l'autopalpazione regolare da parte delle ventenni ( o per i primi otto anni dopo il trapianto se si è subita irradiazione corporea totale) sono anche molto importanti per la diagnosi precoce. Qualunque massa palpabile deve essere sottoposta immediatamente a biopsia ai fini di una diagnosi precoce.

*“Soprattutto è importante che le donne con FA si sottopongano a screening per la ricerca di cancro e precancerosi cervicale e vulvare”*

---

### **Aggiornamento sul Progetto di Screening del Cancro**

Dal momento che le persone con anemia di Fanconi sono a rischio estremamente elevato di sviluppare il cancro, la diagnosi precoce è fondamentale. Il sito più comune delle neoplasie nell'FA è la cavità orale. La Dr.ssa Eunike Velleuer dell'Università Heinrich Heine e Ralf Dietrich, Direttore Esecutivo del

Gruppo Tedesco di Supporto all'Anemia di Fanconi, entrambi di Düsseldorf in Germania, hanno visto più di 800 pazienti FA in tutto il mondo come parte del progetto, finanziato dal FARF, dal titolo "Per ridurre il carico di carcinoma squamocellulare nell'Anemia di Fanconi". In giugno hanno partecipato al Meeting delle Famiglie FA a Camp Sunshine nel Maine, esaminando le cavità orali di bambini e adulti con FA e, in presenza di lesioni, prelevando campioni da esaminare poi approfonditamente a Düsseldorf. Ciò allo scopo di identificare neoplasie quanto più precocemente possibile, e poter intervenire con successo nella rimozione delle lesioni precancerose e cancerose. Il loro lavoro è di incommensurabile utilità nella evidenziazione precoce di cancro.

### **Come fare l'auto-esame per il cancro orale**

Se non ci sono lesioni, basta fare un auto-esame al mese. Ovviamente l'auto-esame non può sostituire l'esame fatto da dentisti o medici qualificati.

1. Usando pollice e indice (l'indice all'interno e il pollice all'esterno delle labbra) palpa l'interno e l'esterno delle labbra. Nota rigonfiamenti, zone dolenti, ogni differenza che dovesse evidenziarsi.
2. Rovescia il labbro superiore ed esamina la gengiva superiore. Cerca macchie bianche o rosse, zone irritate, dolenti o rigonfie. Esamina allo stesso modo la gengiva inferiore, alla ricerca di ogni modifica della mucosa.
3. Usa pollice ed indice per esaminare anche l'interno delle guance, da entrambi i lati, scostando la guancia dai denti e notando macchie bianche o rosse ed ogni variazione all'interno della guancia.
4. Stringi leggermente la guancia fra pollice e indice alla ricerca di rigonfiamenti e nodosità. Fallo su entrambi i lati della bocca.
5. Inclina la testa all'indietro e di: "Aaaaahhh". Così puoi esaminare il palato (la volta buccale) alla ricerca di macchie bianche o rosse, infiammazioni, ulcere, rigonfiamenti, e qualunque modifica della mucosa.
6. Per esaminare la lingua, afferrane la punta con le dita, con una garza o una salvietta. Muovi la lingua da ogni lato, e su ogni superficie cerca aree di discolorazione, abrasioni e qualunque aspetto insolito.
7. Porta la punta della lingua contro il palato ed esamina il lato inferiore della lingua, alla ricerca di macchie bianche o rosse, infiammazioni, e qualsivoglia aspetto insolito.
8. Con la lingua sempre volta verso l'alto, fai scorrere il dito sul pavimento della bocca, alla ricerca di rigonfiamenti e nodosità.

---

### **Problemi di Orecchie e Udito nell'Anemia di Fanconi**

*H. Jeffrey Kim, MD, FACS, Otologo, Dipartimento di Otorinolaringoiatria-HNS, Ospedale dell'Università di Georgetown, Washington, DC, e Istituto Nazionale della Sordità ed altri Disordini della Comunicazione,*

*NIH*

Il Dr. Jeffrey Kim ha fornito alle famiglie aggiornamenti sulla perdita uditiva nell'anemia di Fanconi. La perdita uditiva e le anomalie congenite dell'orecchio sono molto più comuni di quanto riportato in

precedenza. Delle 31 persone con FA studiate da lui all'NIH, il 45% presentava deficit uditivo. Circa i due terzi di questi avevano ipoacusia trasmissiva, in più della metà di grado lieve. Più della metà dei partecipanti allo studio presentava anomalie del timpano o dell'orecchio medio, ma, stranamente, nessuno di questi presentava deficit uditivo.

L'ipoacusia da lieve a moderata può essere trattata con ausili protesici, sistemi FM abbinati agli apparecchi acustici, chirurgia otologica o impianti cocleari, come Baha o Ponto (protesi acustiche ancorate all'osso). Coloro che presentano assenza del canale uditivo non possono beneficiare degli apparecchi acustici tradizionali, bensì dei sistemi Baha o Ponto. Possono anche usufruire di ricostruzione chirurgica del canale uditivo, se le strutture uditive sono ben sviluppate. Coloro che presentano ipoacusia neurosensoriale profonda possono usare gli apparecchi acustici CROS (che rilevano il segnale acustico dalla parte dell'orecchio non udente e lo trasmettono a quello migliore in modalità wireless), oltre ai sistemi Baha o Ponto.

Il Dr. Kim ha dato anche alcuni suggerimenti pratici agli affetti da deficit uditivo: 1) prendi l'abitudine di guardare chi parla perché ciò aiuta nella comprensione; 2) chiedi a chi parla di ripetere se ne hai necessità, e 3) evita il più possibile i rumori di fondo.

Data l'alta frequenza di deficit uditivo nei pazienti FA, è opportuno che le persone con FA si sottopongano a un esame completo otorinolaringoiatrico e audiologico, che includa esame microscopico dell'orecchio ed esame audiometrico. Quest'ultimo deve essere ripetuto ogni 2-3 anni, o più frequentemente se si verifica esposizione a farmaci quali deferoxamina, aminoglicosidi e cisplatino, che possono causare perdita uditiva.

---

### **Aldeidi e Funzione Midollare nell'FA**

*Alan D'Andrea, MD, Dana-Farber Cancer Institute*

Il Dr. Alan D'Andrea ha visitato ancora una volta Camp Sunshine e ha presentato i più avanzati e innovativi risultati della ricerca sull'FA in modo facilmente comprensibile. Quest'anno ha parlato di due argomenti. Il primo riguardava il lavoro di vari laboratori riguardo il ruolo delle aldeidi nell'FA. Il secondo è stata una stimolante relazione sul lavoro del laboratorio dello stesso Dr. D'Andrea sul ruolo del TGFβ nell'insufficienza midollare e su come questo possa rappresentare un nuovo obiettivo nel trattamento dell'FA.

#### **Ruolo delle Aldeidi nell'Anemia di Fanconi**

Un grosso quesito nell'anemia di Fanconi è: che cosa causa l'insufficienza midollare? La ricerca di laboratorio dimostra che sostanze chimiche, come la mitomicina C e il DEB, danneggiano il DNA nelle cellule FA e che questo danneggiamento causa la morte delle cellule. Comunque mitomicina C e DEB non si trovano nell'organismo, quindi per tanti anni gli scienziati si sono chiesti quali tossine giocassero un ruolo nell'anemia di Fanconi.

Pochi anni fa, il Dr. KJ Patel e colleghi dell'Università di Cambridge hanno proposto che le aldeidi possano essere fonte di danno al DNA e morte cellulare nell'FA. Studi genetici su topi FA hanno validato

questa ipotesi. E allora, cosa sono le aldeidi? Sono piccole molecole organiche con atomi reattivi che possono legarsi al DNA e causare il blocco della replicazione cellulare. Si ritiene che questo blocco sia causa di insufficienza midollare nell'FA. Alcune aldeidi, come la formaldeide, sono endogene, cioè si formano normalmente nel nostro organismo quali prodotti del metabolismo. Altre aldeidi sono agenti esogeni, cioè provengono da fonti estranee all'organismo. Queste includono sostanze chimiche presenti nell'ambiente esterno, come gas di scarico delle auto, esalazioni da cottura dei cibi, fumo di sigaretta, reagenti chimici di laboratorio, cosmetici, profumi e materie prime industriali. Ci sono fonti di aldeidi anche nella nostra dieta, quali frutta matura e ortaggi, caffè, salsa di soia e soprattutto bevande alcoliche.

Dal catabolismo dell'etanolo presente nelle bevande alcoliche si forma infatti acetaldeide. L'alcool è degradato da un enzima chiamato ADH, e l'acetaldeide che ne risulta è tossica. Perciò il nostro organismo possiede un enzima che trasforma l'acetaldeide tossica in acetato, che non è tossico. Gli enzimi detossificanti l'acetaldeide (ad es. ALDH2) assumono un'importanza critica nelle persone con FA.

Alcuni infatti hanno una mutazione congenita del gene ALDH2. Circa un bilione di persone presentano mutazioni di ALDH2, soprattutto nel sud-est asiatico. Queste persone sviluppano una specifica sindrome, caratterizzata dal fatto che diventano di un rosso vivo pochi minuti dopo avere bevuto un solo bicchiere di alcool, o addirittura solo pochi sorsi! Ciò è dovuto alla loro incapacità di rimuovere le aldeidi tossiche generate dall'alcool contenuto nella bevanda. Esistono già evidenze suggestive del fatto che bassi livelli di ALDH2 possano aumentare il rischio di carcinoma squamocellulare della testa e del collo nei Giapponesi ed è dimostrata l'associazione di mutazioni di ALDH2 con la precocità del danno midollare nei pazienti FA giapponesi. Ciò concorda con studi che hanno dimostrato che il midollo osseo di topi FA è particolarmente sensibile all'acetaldeide e che Alda-1, sostanza attualmente in studio come potenziale agente terapeutico nell'FA, aumenta la detossificazione dell'acetaldeide, proteggendo le cellule del midollo osseo dalla distruzione.

Queste linee di ricerca hanno implicazioni importanti per i pazienti FA, in quanto sottolineano l'importanza critica di comprendere il ruolo delle aldeidi nell'FA e di trovare il modo di prevenire il danno dovuto alla tossicità delle aldeidi.

I pazienti FA devono limitare il consumo di alcool, e, dal momento che alcool e aldeidi possono passare dalla madre al feto attraverso la placenta, anche le donne in gravidanza il cui feto è FA devono limitare il consumo di alcool.

*“Queste linee di ricerca sottolineano l'importanza critica di comprendere il ruolo delle aldeidi nell'FA e di trovare il modo di prevenire il danno da tossicità delle aldeidi.”*

---

### **TGFβ Signaling: possibile obiettivo per la prevenzione del danno midollare nell'FA**

Il Dr. D'Andrea ha presentato anche promettenti studi che identificano un nuovo cammino metabolico coinvolto nell'insufficienza midollare in FA, il pathway del TGFβ (fattore di crescita trasformante beta).

Mediante lo screening dell'intero genoma di linee cellulari FA umane, il Dr. D'Andrea ha dimostrato che geni del pathway di TGF- $\beta$ , quali SMAD3 e BMP2, possono normalizzare l'ipersensibilità delle cellule FA alla mitomicina C. Ha infatti scoperto che i topi FA posseggono un pathway TGF $\beta$  iperattivo e che inibendo questo pathway si promuove la resistenza ad agenti tossici come l'acetaldeide e si riesce a ripristinare – sia pur parzialmente – la funzionalità delle cellule staminali midollari. E' dimostrato che molteplici geni del pathway TGF $\beta$  sono sovraregolati nelle cellule di pazienti FA, e che inibendo questo pathway si ripara parzialmente il deficit delle cellule staminali midollari.

Inoltre, inibendo il pathway TGF $\beta$  si ripristina in parte il normale riparo del DNA.

Questi studi entusiasmanti gettano le fondamenta per testare gli inibitori di TGF $\beta$  quali agenti terapeutici nell'FA. Al riguardo il Dr. D'Andrea sta tastando il terreno con alcune compagnie farmaceutiche, e ha discusso la possibilità di collaborazione da parte del FARF per rapidizzare trial clinici sull'uso di inibitori di TGF $\beta$ .

---

### **Progetto di Ricerca sull'Anemia di Fanconi finanziato per 9,9 Milioni di Dollari**

*Markus Grompe, MD, Oregon Health and Science University*

Nuove terapie farmacologiche potrebbero essere appena dietro l'angolo per le persone affette da FA. Nell'agosto del 2016 ricercatori dell'Oregon Health and Science University hanno ricevuto un finanziamento di ben 9,9 milioni di dollari dal National Heart, Lung and Blood Institute del National Institutes of Health per studiare sull'uomo nuove terapie farmacologiche che si sono rivelate promettenti nei modelli animali di FA.

Il Dr. Markus Grompe è il ricercatore responsabile del progetto finanziato nonché direttore del Centro Cellule Staminali dell'Oregon all'OHSU e Papé Family Pediatric Research Institute dell'OHSU Doernbecher Children's Hospital. Il finanziamento quinquennale copre tre progetti correlati, focalizzati sulla patofisiologia e sul trattamento dell'anemia di Fanconi. I progetti si serviranno di modelli animali e di cellule umane per testare l'efficacia di potenziali agenti farmacologici da usare poi in un trial clinico sull'uomo. I progetti interdisciplinari mettono assieme esperti di pediatria, ematologia, oncologia e genetica medica. Ricercatori associati allo studio sono i Dr. Alan D'Andrea, MD e Akiko Shimamura, MD, dell'Università di Harvard, e William H. Fleming, MD, PhD, dell'OHSU.

Queste ricerche costituiscono un passaggio essenziale per l'uso di terapie mirate a combattere l'FA. Si prevede che i risultati di queste ricerche potranno portare un importante cambiamento nel trattamento dell'FA e dare speranza a pazienti e famiglie colpiti dagli effetti deleteri della malattia. "Questo importante lavoro possiede il potenziale di cambiare la vita di chi è affetto dalla FA" ha affermato Kevin McQueen, presidente del Direttivo FARF e padre del diciassettenne Sean, che ha ricevuto la diagnosi di FA nel 2000. "La ricerca a venire getta le basi per sviluppare nuovi trattamenti per l'FA che potrebbero migliorare ed allungare la vita in modo significativo. Soprattutto, dà alle famiglie FA la speranza di un futuro migliore".