

**L.N.D. Famiglie Italiane**  
*Associazione di volontariato per la lotta alla Lesch-Nyhan*  
*Sede legale: Via Giovanetti 15-20 16149 Genova*  
*Codice fiscale: 95145920104*

**ESTRATTO dal VERBALE DELLA ASSEMBLEA DEI SOCI**

.....(rispetto all'originale non sono riportati i nomi degli assistiti per rispetto della privacy)...

3. La Presidente illustra la relazione sulle attività promosse nell'anno trascorso e sulle prospettive per il 2019, già vista e preparata insieme al direttivo e invita i presenti a fare eventuali proposte e commenti. Un video con la lettura della relazione è stato caricato sul sito youtube associativo già prima della assemblea stessa per dar modo ai soci fuori sede di vagliarla ed elaborare eventuali proposte

*Consuntivo attività 2018*

Molti degli impegni previsti nel 2017 nella scorsa assemblea sono stati assolti:

**Ricerca, Informazione, Formazione:**

- **Dr. Jasper E. Visser, Department of Neurology, Radboud university medical center, Nijmegen, Olanda**

**[Conditional HPRT mouse study] Studio su topi transgenici con carenza condizionata di HPRT**

Lo studio prevede la creazione di topi transgenici particolari, con carenza di HPRT, nei quali il trattamento con un farmaco (tamoxifen) è in grado di reinstaurare l'espressione dell'HPRT, per vedere se le anomalie anatomiche riscontrate in studi precedenti possano essere corrette o prevenute. I risultati daranno informazioni sulla fattibilità e la tempistica di trattamenti per la LND. Stato attuale: la generazione dei topi richiede tecniche genetiche e di incrocio abbastanza complesse; negli ultimi 6 mesi sono stati generati i topi mancanti di HPRT che attraverso l'incrocio con topi transgenici particolari daranno origine ai topi con possibilità di riattivazione HPRT. Tutte queste procedure richiedono anche pesanti adempimenti burocratici (approvazione di commissioni etiche). Nel frattempo sono state allestite le tecniche immunoistochimiche per lo studio sia sui topi HPRT-deficienti, sia su campioni autoptici di cervello di pazienti.

- **Dr. Giulia Bernardini, Dipartimento di Biotecnologie Chimica e Farmacia, Università di Siena**

[Hedgehog signalling pathway and Lesch-Nyhan disease] Via di segnalazione cellulare di Hedgehog e malattia di Lesch-Nyhan

Analizzati molti dati presenti in banche dati istituzionali sui livelli e le variazioni di espressione di alcuni geni durante il differenziamento neuronale in cellule sane e in cellule in cui il gene HPRT era stato soppresso, focalizzando l'attenzione su 2 gruppi di mediatori molecolari: le citochine e la via di segnalazione cellulare di Hedgehog. - L'analisi ha messo in evidenza, durante il processo di differenziamento di cellule embrionali prive di HPRT, l'alterazione di 2 citochine (piccole proteine secrete da varie cellule dell'organismo, uno dei sistemi fondamentali di comunicazione tra cellule, tessuti ed organi): l'interleuchina-33 (IL-33) che ha un ruolo centrale di nel differenziamento neuronale e l'interleuchina-18 (IL-18) che ha un ruolo nei processi neurodegenerativi. Sulla base di questi e altri dati dalla letteratura saranno valutati i livelli di IL-33, IL-18 e altri fattori nel plasma/siero di pazienti Lesch-Nyhan e controlli. L'analisi del profilo delle citochine, mai fatta per i pazienti LND, andrà ad integrare i dati di analisi proteomica precedentemente ottenuti - L'analisi ha messo in evidenza la diminuita espressione di 2 importanti fattori della via di segnalazione di Hedgehog e il contemporaneo aumento di espressione 2 attivatori di questa via nelle cellule prive di HPRT.

Nella seconda parte dello studio sono state messe a punto delle condizioni sperimentali di crescita in vitro di fibroblasti umani (da un paziente LND e da un controllo sano) in presenza di ipoxantina,

xantina ed acido urico a concentrazioni paragonabili a quelle osservate nel plasma di pazienti LND. Il monitoraggio di parametri di vitalità e morte cellulari ha mostrato che l'aggiunta dei tre metaboliti singolarmente o in combinazione non è dannosa per la coltura cellulare. Queste condizioni sperimentali saranno quindi adottate per valutare gli effetti dell'assenza dell'attività enzimatica di HPRT su altri parametri cellulari e marcatori molecolari quali stress ossidativo, carica energetica o risposta all'attivazione della via di Hedgehog.

- **Prof. Riccardo Percudani , Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità ambientale, Università di Parma**

[Generation of a HPRT/Uox double KO mouse as a model for Lesch-Nyhan Disease] Generazione di topi con doppia carenza di HPRT e Urato ossidasi come modello per la malattia di Lesch-Nyhan. Il progetto, finanziato da Telethon, riguarda possibili terapie per l'eccesso di acido urico nei pazienti LND. Il gruppo di Parma e Trieste ha ottenuto la generazione di topi con doppia carenza di HPRT e Urato ossidasi, che fornisce un modello animale di LND con alti livelli di acido urico, molto utile per testare terapie. Il modello con la doppia carenza è stato realizzato con tecniche di incrocio ma è risultato avere dei gravi danni renali in seguito al trattamento con farmaci ipouricemizzanti convenzionali (allopurinolo) che inibiscono la xantina ossidasi e portano ad accumulo di xantina. Questo progetto si propone di ottenere modelli animali vitali utilizzando come farmaco ipouricemizzante un inibitore della PNP (purin nucleoside fosforilasi), l'enzima a monte della sintesi di acido urico [che è stato sperimentato "in vitro" dal gruppo di Siena n.d.r] che evita la produzione di xantina. Una terapia in corso di sperimentazione a Parma prevede la somministrazione di enzimi capaci di distruggere l'acido urico (come l'urato ossidasi) presenti in mammiferi come i topi ma non nell'uomo. La terapia è attuata mediante una preparazione farmaceutica di enzimi uricolitici legati a PEG (PoliEtilenGlicol, molto usato per varie terapie enzimatiche sostitutive).

Situazione attuale - I topi carenti di HPRT e Uox ottenuti all'Università di Trieste (prof. Cristina Zennaro) devono essere trasferiti in un nuovo stabulario che unificherà quelli esistenti. Questo richiede che i topi siano controllati e privi di patogeni in accordo con lo standard adottato dal nuovo stabulario. Questa procedura complessa e costosa sarà in parte finanziata dal contributo dell'Associazione.

La sintesi dell'attività di queste tre aree di ricerca è della dottoressa Micheli che ha anche pubblicato nel 2018 l'articolo "LA MALATTIA DI LESCH-NYHAN: UNA MALATTIA RARA CON MOLTI ASPETTI NON RISOLTI" scaricabile dal nostro sito e che continua a tenere i collegamenti anche internazionali con il mondo della ricerca.

- **Registro di malattia:**

il Registro come software è stato completato e attende solo di essere riempito dai dati dei pazienti. per procedere è necessario che siano firmati gli accordi tra i Direttori Sanitari degli Ospedali che raccolgono i dati e l'Istituto Superiore di Sanità. Questo purtroppo non è ancora avvenuto e la Presidente ha cura costante di sollecitarne l'attuazione

- **Progetto Strategie**

Durante il 2018 si è proceduto a completare la raccolta dei dati per la valutazione Vilma Faber dei maggiorenni intervistati e si è lavorato per la redazione dell'articolo scientifico con la collaborazione di uno statistico per l'elaborazione dei dati raccolti e del dottor Dolcetta. Il progetto in sé si è concluso, ma la collaborazione con le psicologhe che l'hanno portato avanti resta e il loro lavoro di partecipazione alla raccolta dati del Registro (vedi Open Day di settembre) e di consulenza a famiglie e caregivers resta aperto alla ricerca permanente di una migliore comprensione della malattia per una gestione sempre più adeguata.

- **Open Day all'Istituto Gaslini**

Sabato 15 settembre dalle 8 fino quasi le 16, presso gli ambulatori al primo piano dell'Ospedale di Giorno (padiglione 20) dell'Istituto Giannina Gaslini, si è tenuto il primo open day dedicato ai pazienti affetti dalla malattia di Lesch-Nyhan organizzato dall'Istituto pediatrico genovese in stretta collaborazione con lo Sportello Regionale Malattie Rare della Regione Liguria e con LND Famiglie Italiane, Le visite pediatrica, neurologica, fisiatrica, odontoiatrica e psicologica con medici dell'Ospedale e consulenti dell'Associazione, oltre ad orientare le famiglie nella gestione della

malattia, sono servite anche a raccogliere preziosissimi dati per la ricerca. In apertura dei lavori il dott. Grieco della Direzione dell'Istituto ha salutato la decina di famiglie presenti con gli 11 pazienti affetti dalla rarissima malattia di Lesch-Nyhan, di cui 7 bambini, anche piccoli.

La dottoressa Maja Di Rocco ha brevemente spiegato l'importanza del lavoro di raccolta dati e dell'eventuale raccolta di campioni biologici per arrivare in un futuro non troppo lontano a concretizzare percorsi terapeutici sperimentali specifici per la malattia.

La complessità della malattia, insieme alla sua rarità, comportano la necessità che si sviluppino competenze multidisciplinari e ricerca, per dare speranza a famiglie fortemente provate e questa iniziativa speriamo metta le basi affinché l'Istituto divenga punto di riferimento qualificato per tutte le famiglie di pazienti affetti da LND. Gli specialisti del Gaslini hanno poi visitato i pazienti, mentre volontari ed educatori delle associazioni Il sogno di Tommi, La Band degli Orsi e il Porto dei Piccoli hanno alleggerito i tempi di attesa fra una visita e l'altra a bambini reduci da viaggi, anche faticosi, da Puglia, Campania, Umbria, Lazio, Toscana, Piemonte e Lombardia. La loro perizia, allegria e disponibilità è stata preziosa e gradita.

Durante la giornata i volontari e le famiglie presenti si sono scambiati supporto e condivisione di esperienze, affrontando in clima di auto aiuto, i molti quesiti che le persone si pongono quando si trovano a dover affrontare la diagnosi di questa gravissima malattia rara: l'associazione è costantemente impegnata nell'aiutare i malati e le loro famiglie a trovare risposte, percorsi medico e assistenziale appropriati e sostegno psicologico.

Molto importante la sperimentazione "sul campo" dell'ausilio di uno scanner intraorale digitale che permette di prendere le impronte dentali in modo meno invasivo ai nostri malati da parte del dottor Laffi, primario di Odontoiatria dell'Istituto, affiancato da cordialissimi tecnici e con la presenza del dott. Calcagno, da sempre accanto ai bambini Lesch-Nyhan. Questo strumento potrebbe rivelarsi fondamentale nella prevenzione dei danni che spesso la malattia causa alla salute della bocca dei nostri bimbi.

Alla fine della giornata, interrotta brevemente dal buffet offerto a tutti i partecipanti dall'Associazione e dalla distribuzione a sorpresa delle maglie autografate e personalizzate per ogni bimbo presente (e fratelli!) di Valentino Rossi (bellissima e apprezzatissima iniziativa della vicepresidente Cristina Calbucci), la stanchezza non ha impedito agli specialisti presenti e ai membri dell'associazione di interrogarsi su come migliorare in futuro l'iniziativa e progettare nuove giornate simili.

Dopo questa giornata è stato invitato a far parte del nostro Comitato Scientifico il dott Laffi che ha accettato.

- **Consulenze, momenti informativi e formativi**

L'associazione ha offerto la possibilità di usufruire della consulenza neurologica del dott. Diego Dolcetta e della consulenza delle psicologhe che hanno lavorato al Progetto Strategie, acquisendo competenza sui problemi comportamentali.

L'associazione è intervenuta e con le istituzioni sociosanitarie e la scuola per favorire l'informazione corretta sulla malattia e la difesa dei diritti dei nostri ragazzi.

Il Comitato Scientifico è stato disponibile nelle differenti discipline ad orientare nei percorsi diagnostici e medici e molti dei nostri bambini/ragazzi hanno usufruito della consulenza nefrologica a distanza della dott. Caruso che sempre si è resa disponibile a contattare i pediatri e gli specialisti dei nostri ragazzi per le problematiche nefrologiche.

Attraverso teleconferenze gruppetti di famiglie si sono fra loro e con consulenti per un confronto sull'inserimento nella scuola primaria. Il lavoro è stato curato soprattutto da Monica in collaborazione con la dottoressa Schiaffino.

## **Diritti, solidarietà, visibilità e integrazione**

- **Diritti**

Nel nostro statuto è ben precisato che l'associazione intende, con le sue forze e le sue possibilità, affiancare le famiglie e i ragazzi LND nell'impegno per la tutela dei loro diritti. Lo scorso anno molto impegno ha richiesto la battaglia, non ancora conclusa, per il riconoscimento dei diritti di assistenza adeguata di due dei nostri ragazzi. Per uno non si è ancora pervenuti al riconoscimento

del diritto all'assegno di accompagnamento, nonostante interventi anche presso l'INPS, per un altro il diritto al risarcimento dopo una grave lesione incorsa durante un breve soggiorno in una struttura, a parere dell'associazione, risultata inadeguata. I membri del direttivo, a vario titolo, si sono tutti impegnati per arrivare alla risoluzione del caso e la Presidente, in merito al secondo caso, ha presentato un esposto tramite i carabinieri alla Procura. La nostra intenzione è proseguire fino al riconoscimento del diritto dei malati di LND di avere una tutela adeguata alla propria condizione di salute.

- **Solidarietà, visibilità e integrazione**

Molte, anche nel 2018, sono state le iniziative, che hanno visto coinvolti i nostri ragazzi o meno, volte a dar loro momenti di integrazione, ad aiutare le famiglie in qualche abbattimento di barriere architettoniche, a far conoscere l'attività dell'associazione e a raccogliere fondi per sostenere le nostre iniziative e soprattutto la ricerca.

Si è corsa la **Mezza Maratona di Genova**, la partenza del **Tor des Géants**, eravamo presenti alla premiazione del **Monte Rosa Walser Trail** e molte volte la maglia "Rari non vuol dire soli" è apparsa in gare e corse e maratone in tutt'Italia e anche all'estero.

Oltre ai membri del direttivo sono state promotrici di iniziative proficue famiglie e soci. Ilaria e Marco hanno testimoniato a **Radio DJ** la loro esperienza a Dynamo Camp, hanno promosso e partecipato a cene ed eventi a favore di LND, come ad esempio "**Sogno di una notte di fine estate**", l'8 settembre scorso, hanno coinvolto la **Caserma VVFF di Prato** che ci ha visti presenti in una serata in cui è stata devoluta dall'associazione sportiva dei pompieri una somma a nostro favore.

Massimiliano ha promosso la nostra presenza, a ottobre, nel corso del "**Solvay Way Day**". L'evento ha coinvolto 135 dipendenti. Uno dei momenti formativi è stato dedicato alla informazione sulla LND e sull'associazione e i suoi obiettivi. L'attento e caloroso pubblico di lavoratori, il gentilissimo direttore Stefano Righi avevano poi organizzato un momento di "solidarietà" per esprimere in concreto (oltre ad una generosa donazione all'associazione) una qualche VICINANZA ai nostri ragazzi. Ed ecco l'idea del "cuscino" come modo per affiancarci nella nostra battaglia con la scomodità della Lesch-Nyhan e, a volte, la sua pericolosità.

In gruppi di 10 i lavoratori hanno ideato delle fantasie per i cuscini destinati a tutti gli ammalati di LND che l'associazione poteva raggiungere e hanno anche firmato le loro realizzazioni. I cuscini sono poi stati inviati a tutti i malati di LND di cui avevamo indirizzo in Italia ed è stato quindi anche un momento di ricontatto con alcune famiglie meno coinvolte. A Natale sono stati organizzati **mercatini** e lotterie, con il lavoro di amici, nonne, zii e zie...

Momento di integrazione importante è stato l'ultima sessione di **Dynamo Camp** nella Pasqua 2018 che ha concluso l'esperienza per alcune delle nostre famiglie con minori. La collaborazione con gli organizzatori speriamo consolidi le prospettive per future nuove esperienze per i bambini che ancora non ne hanno goduto.

Un momento che è stato sia di visibilità che di integrazione e che ha comportato un premio in denaro di 3500 € a favore dell'associazione è stato la vittoria del socio Michele al concorso **Premio Nazionale O.Ma.R** per la categoria "Migliore comunicazione sulle malattie rare attraverso libri e fumetti". Ancora una volta abbiamo dovuto constatare che i migliori promotori delle finalità dell'associazione sono proprio i nostri ragazzi.

#### *Prospettive attività 2019*

Se i soci approvano il nostro lavoro e le priorità che abbiamo perseguito, anche nel 2019 la ricerca, la formazione e l'informazione dell'ambiente e dei servizi sociosanitari, la difesa dei diritti, l'integrazione e la visibilità, insieme ad un lavoro, anche capillare, di solidarietà fra e per le famiglie restano il programma da approvare.

In quest'anno in corso eventi come la Befana di Candeglia, la Three for Team ad Arenzano, la Mezza di Torino, la Mezza di Genova, la Ceresino Night Trail, la Straceriano di Ceriano Laghetto e altre iniziative vedranno le nostre famiglie coinvolte a fianco e sostenute da altre associazioni come il Circolo di Candeglia, Run4People, i Maratonabili, Three for Team Race e siamo grati a tutti coloro che danno forza al nostro volontariato altrimenti troppo sguarnito per ovvi motivi!

Sarà presentata la quarta Fiaba di Michele, con la presentazione del Direttore dell'Osservatorio Malattie Rare, da cui nasceranno senz'altro eventi informativi e di visibilità.

Un'altra famiglia parteciperà alla sessione di Pasqua di Dynamo Camp, grazie all'interesse per la nostra associazione che permane fra gli organizzatori.

Sarà data continuità all'attenzione per la ricerca ed eventuali nuovi progetti da sostenere, sarà promossa la partecipazione di Francesca Valeriani, nostra consulente psicologa alla 7^ conferenza Nazionale ISAAC a Catania con l'intervento: "Comunicazione e protezione: strategie e strumenti CAA nella Malattia di Lesch-Nyhan". Sarà promossa l'attività del Comitato Scientifico, il Registro, la pubblicazione di nuovi articoli sulla malattia.

Sarà portato avanti l'esposto alla Procura di Torino per ottenere i riconoscimenti dovuti ai malati di LND in generale e a XXX in particolare, sarà portata avanti la pratica avviata ormai da due anni per il riconoscimento nei LEA di bites per i nostri malati, cercheremo di ampliare la nostra presenza nei Forum e nelle Reti Regionali per arrivare ai Piani assistenziali adeguati per i ragazzi LN

Merita un'attenzione particolare il progetto che nasce attorno al dono di una canzone al nostro socio Marco. Marco Barbiero, su musica di Francesco Adessi, ha composto e interpreta, con Zero Deviazioni (Vasco Rossi Tribute Band) "La scatola di Marco", un pezzo molto bello che per l'impegno di zia Rosy, grazie a Regina Rocca e con la regia di Brace Beltempo è diventato anche un videoclip significativo. I proventi sono donati dai due Marco all'associazione.

Il Direttivo ha deciso che la LND Famiglie Italiane poteva diventare produttrice dei cd e dei dvd con la canzone e che questi potevano diventare un veicolo di informazione, fundraising, sensibilizzazione anche per il 5 x mille. Il Progetto contempla eventi come lo spettacolo GREASE LAND a CERIANO LAGHETTO il 7 APRILE con i ragazzi della Cooperativa il Granello, serata musicale a luglio con la Pro Loco di Ceriano Laghetto e tutto quello che ne nascerà dalle iniziative delle famiglie italiane.

Tutte le attività hanno dato come frutto anche la costante crescita dei proventi del 5 x mille: nel 2019 entreranno quelli raccolti nel 2017 che hanno ormai abbondantemente superato gli 8000€ . Sappiamo che è possibile fare di più e che anche l'attività di sensibilizzazione in questa direzione è fondamentale. Ringraziamo tutti i soci che per questo si sono adoperati.

Più che la crescita economica (pure importantissima) il direttivo apprezza la crescita di partecipazione di amici, volontari, famiglie che confermano lo slogan RARI NON VUOL DIRE SOLI che deve diventare, nella vita quotidiana e nelle difficoltà che restano grandi e gravose dei nostri ragazzi, realtà.

I presenti approvano all'unanimità.