

## **LA RIFORMA del TERZO SETTORE**

**Dal 3 Agosto 2017 è in vigore il Codice del Terzo settore, approvato dal decreto legislativo n° 117/2017, che intende riformare il mondo variegato ed immenso del "no profit" italiano formato attualmente da più di trecentomila associazioni, un milione di lavoratori e più di 4 milioni di volontari raccolti in più di 300 registri provinciali, regionali e nazionali.**

La Riforma intende, partendo da una definizione ben precisa di ciò che è il volontariato, tramite una serie di nuove disposizioni e norme dare organicità e trasparenza a questo mondo riunendo tutte le organizzazioni di volontariato (ODV), associazioni di promozione sociale (APS), ONLUS etc. sotto un'unica denominazione (ETS-Enti del Terzo Settore) in un unico registro (RUNTS-Registro Unico Nazionale del Terzo Settore). Si tratta di un cantiere aperto complesso ed impegnativo che richiede, tra l'altro l'approvazione di ben 42 atti fra provvedimenti dei ministeri e autorizzazioni della Unione Europea.

Tutte le Associazioni, quindi anche la nostra, dovranno entro Febbraio 2019, secondo una scaletta tempificata, dare attuazione a tutta una serie di adempimenti dei quali, in questa sede possiamo elencare solo i più importanti:

- 1 - Adeguamento dello STATUTO
- 2 - Istituzione del LIBRO SOCI (riscrivendo le regole e le modalità associative)
- 3 - Decidere la forma giuridica dell'Associazione (Riconosciuta o non Riconosciuta)
- 4 - Modalità di redazione e pubblicazione del bilancio o rendiconto.

**Ne parleremo in modo più approfondito nella**

### ***ASSEMBLEA GENERALE***

### **Sabato 9 Giugno 2018 ore 16.00**

**Presso l'aula conferenze sita in Villa Serena (all'interno dell'Ospedale S.Gerardo)**

# L'ACERULOPLASMINEMIA

## Una Patologia con Accumulo di Ferro Cerebrale

- COS'È** → È una malattia ultra-rara caratterizzata da un accumulo di ferro sia sistemico che cerebrale.
- MANIFESTAZIONI CLINICHE** → Anemia e diabete sono le manifestazioni più precoci, la degenerazione retinica e sintomi neurologici compaiono in genere dopo i 50 anni.
- CAUSA** → Mutazioni in omozigosi (origine sia paterna che materna) del gene della ceruloplasmina che riducono l'efficienza nel rilascio di ferro dalle cellule al sangue.
- DIAGNOSI** → Assenza della ceruloplasmina sierica, anemia con iposideremia e iperferritinemia, accumulo di ferro epatico, pancreatico e cerebrale valutabile con la risonanza magnetica cerebrale. L'analisi genetica può confermare la diagnosi.
- TERAPIA** → Somministrazione orale o endovenosa di chelanti del ferro (deferiprone o deferasiroxo) a basso dosaggio che producono una riduzione del sovraccarico di ferro sistemico, ma hanno una bassa efficacia sulla progressione delle manifestazioni neurologiche.

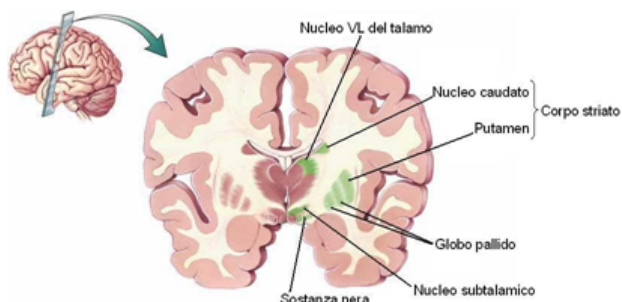


Fig.1 Sezione e anatomia del cervello

patologie neurodegenerative (sindromi NBIA, acronimo di Neurodegeneration of the Brain with Iron Accumulation: neurodegenerazione cerebrale con accumulo di ferro) caratterizzate da un accumulo di ferro prevalente in alcune sedi particolari del cervello: i nuclei o gangli della base localizzati alla base di entrambi gli emisferi cerebrali e densamente interconnessi con la corteccia cerebrale e altre strutture come il talamo e il tronco dell'encefalo (Fig. 1).

Essi sono coinvolti principalmente nel controllo del movimento, ma anche negli aspetti motivazionali, emozionali e di attenzione che guidano i movimenti finalizzati. A supporto di questo ruolo, studi autoptici (post mortem) nell'uomo hanno riscontrato alterazioni patologiche nei nuclei della base in diverse malattie neurologiche degenerative tra cui il morbo di Parkinson e la corea di Huntington. Le sindromi NBIA si manifestano clinicamente con un progressivo disturbo del movimento con comparsa di movimenti involontari (corea) e progressiva incapacità di mantenere il coordinamento motorio e una corretta deambulazione come sintomi principali. A livello tissutale si osserva una progressiva degenerazione sia dei neuroni (le cellule cerebrali per eccellenza) che degli astrociti (le cellule nervose che servono da impalcatura e da supporto alle funzioni dei neuroni). Tra le sindromi NBIA, quelle direttamente imputate a difetti nei geni ferro-correlati ci sono la neuroferritinopatia e l'aceruloplasminemia (ACP) causate da mutazioni a carico del gene della ferritina L (FTL) e ceruloplasmina (CP), rispettivamente.

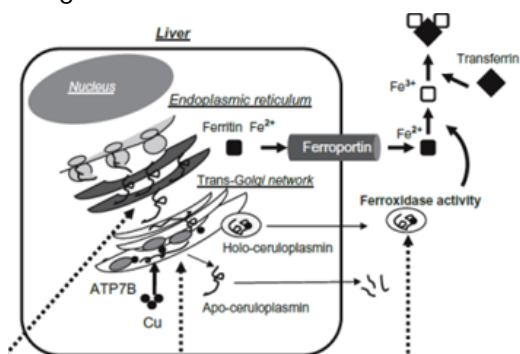


Fig.2 Biosintesi della ceruloplasmina (Kono S, 2013)

Il ferro è un metallo bioattivo essenziale; partecipa a moltissime funzioni in tutto l'organismo. A livello cerebrale, il ferro ha funzioni essenziali nei processi di:

- biosintesi di neurotrasmettitori (sostanze che veicolano le informazioni fra le cellule componenti il sistema nervoso);
- formazione della mielina (la sostanza che riveste, isola e protegge le fibre nervose);
- metabolismo energetico.

Tuttavia, l'eccesso di ferro nel cervello può causare danni neuronali e morte cellulare, perché il ferro ( $Fe^{2+}$ ) aumenta lo stress ossidativo mediante la generazione di radicali liberi altamente citotossici. Esiste un gruppo di patologie neurodegenerative (sindromi NBIA, acronimo di Neurodegeneration of the Brain with Iron Accumulation: neurodegenerazione cerebrale con accumulo di ferro) caratterizzate da un accumulo di ferro prevalente in alcune sedi particolari del cervello: i nuclei o gangli della base localizzati alla base di entrambi gli emisferi cerebrali e densamente interconnessi con la corteccia cerebrale e altre strutture come il talamo e il tronco dell'encefalo (Fig. 1). Essi sono coinvolti principalmente nel controllo del movimento, ma anche negli aspetti motivazionali, emozionali e di attenzione che guidano i movimenti finalizzati. A supporto di questo ruolo, studi autoptici (post mortem) nell'uomo hanno riscontrato alterazioni patologiche nei nuclei della base in diverse malattie neurologiche degenerative tra cui il morbo di Parkinson e la corea di Huntington. Le sindromi NBIA si manifestano clinicamente con un progressivo disturbo del movimento con comparsa di movimenti involontari (corea) e progressiva incapacità di mantenere il coordinamento motorio e una corretta deambulazione come sintomi principali. A livello tissutale si osserva una progressiva degenerazione sia dei neuroni (le cellule cerebrali per eccellenza) che degli astrociti (le cellule nervose che servono da impalcatura e da supporto alle funzioni dei neuroni). Tra le sindromi NBIA, quelle direttamente imputate a difetti nei geni ferro-correlati ci sono la neuroferritinopatia e l'aceruloplasminemia (ACP) causate da mutazioni a carico del gene della ferritina L (FTL) e ceruloplasmina (CP), rispettivamente. Il primo caso di ACP (OMIM, #604290) è stato documentato in Giappone nel 1987 da Miyajima H che ha descritto una donna di 52 anni che soffriva di disturbi dell'attività muscolare palpebrale (blefarospasmo), degenerazione retinica, diabete mellito, anemia microcitica (globuli rossi piccoli) con bassi livelli di ferro nel sangue, ma con elevati livelli di ferritina. La donna presentava un accumulo di ferro nel cervello (valutato mediante risonanza magnetica), nel fegato e nel pancreas e l'assenza della ceruloplasmina plasmatica (Cp). Successive analisi hanno rivelato la presenza di una mutazione in omozigosi nel gene CP, localizzato sul

cromosoma 3q23. La ceruloplasmina è una rame-ossidasi e contiene il 95% di rame presente nel siero umano. Viene inizialmente sintetizzata come apo-proteina (priva di rame) che, quando lega sei atomi di rame, si modifica nella forma olo (chiamata ceruloplasmina) (Fig. 2).

Esistono due forme distinte di Cp (isoforme) generate dal medesimo gene: una forma che viene secreta nel sangue (ceruloplasmina sierica) lunga 1040 aminoacidi ed una forma di membrana (GPI-linked) contenente 25 aminoacidi in più. L'isoforma secreta è espressa solo negli epatociti, mentre la forma GPI è espressa nel cervello, fegato, polmoni, reni e molti altri organi.

La malattia ACP rivela il ruolo della Cp nell'omeostasi del ferro.

Essa gioca un'importante funzione nel processo che regola l'efflusso del ferro dalle cellule attraverso la ferroportina (la proteina che svolge il ruolo di esporto del ferro). Infatti, la Cp, ossidando il ferro ferroso  $Fe^{2+}$  a ferro ferrico  $Fe^{3+}$  favorisce il legame del ferro alla transferrina extracellulare (Fig.3).

La ferroportina è regolata a livello post-traduzionale attraverso la sua internalizzazione e successiva internalizzazione e successiva degradazione ad opera di epcidina. Studi di De Domenico *et al* nel 2007 hanno dimostrato che l'attività ferrossidasi della GPI-CP è essenziale per la stabilità in membrana della ferroportina nelle linee murine di glioma.

Il ridotto rilascio di ferro alla transferrina, conseguenza della disfunzione della ceruloplasmina, determina

le manifestazioni classiche della patologia: 1. anemia microcitica ferro-carenziale; 2. accumulo di ferro tissutale sia a livello sistemico che cerebrale. A sua volta l'anemia ferro-carenziale determina quelle modificazioni a livello della sintesi di epcidina (l'ormone regolatore del metabolismo del ferro) che aumenta l'assorbimento del ferro a livello intestinale, distretto in cui l'efestina (l'omologo di ceruloplasmina) mantiene la sua attività ferrossidasi coinvolta nel trasporto di ferro dagli alimenti al sangue. Ciò contribuisce ad aumentare l'accumulo di ferro cellulare, esacerbando la patologia. Lo stesso meccanismo avviene a livello cerebrale in cui la GPI-CP legata alla membrana degli astrociti serve a trasformare il  $Fe^{2+}$  in  $Fe^{3+}$  così da essere trasportato dalla transferrina per il suo trasporto ai neuroni. Nel cervello inoltre un altro importante ruolo della ceruloplasmina è quello di antiossidante, che preserva il sistema nervoso centrale dai danni mediati dai radicali liberi ( $^{\circ}OH$ ) formati in seguito alla Reazione di Fenton tra lo ione  $Fe^{2+}$  e  $H_2O_2$ . A supporto di ciò esistono dati che evidenziano l'aumento della perossidazione lipidica e del danno mitocondriale nei tessuti cerebrali, nel liquido spinale e negli eritrociti di pazienti affetti da ACP. Tutto ciò porta alla degenerazione neuronale correlata con la distribuzione dell'accumulo di ferro a livello dei nuclei della base.

Da un punto di vista clinico, l'ACP è l'unica tra le sindromi da sovraccarico di ferro che coinvolge sia il ferro sistemico che il metabolismo cerebrale. Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate dalla cosiddetta triade: degenerazione retinica, DM e segni/sintomi neurologici. Le manifestazioni neurologiche (in ordine di frequenza) comprendono

incoordinamento motorio, movimenti involontari, disfunzioni cognitive e parkinsonismo, sintomi corrispondenti alle specifiche regioni cerebrali interessate dall'accumulo di ferro. Questi compaiono generalmente nella quarta o quinta decade di vita. Tuttavia, l'espressione fenotipica della malattia varia anche all'interno delle famiglie. La diagnosi di ACP in un individuo asintomatico si basa sulla dimostrazione della completa assenza di ceruloplasmina sierica e la presenza di anemia microcitica, bassi livelli di ferro plasmatico (iposideremia) ed un aumento della concentrazione di ferritina sierica oltre a studi di imaging che mettono in evidenza il sovraccarico di ferro a livello epatico e cerebrale. Il test genetico di sequenziamento dell'intero gene CP, conferma la diagnosi. I sintomi, l'età d'insorgenza e la prognosi dei singoli casi è variabile e non sempre correlabile con il tipo di difetto genetico. La frequenza stimata in Giappone è di 1 individuo ogni 2.000.000 e ad oggi sono note circa 70 varianti patogeniche in più di 60 famiglie nel mondo, una decina delle quali in Italia (Fig. 4). Essendo un disordine neurodegenerativo lentamente progressivo, la sua diagnosi precoce ed il tempestivo inizio del trattamento diventano questioni di cruciale importanza.

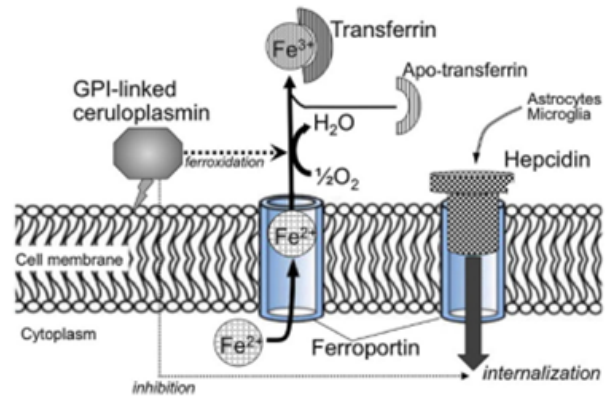


Fig.3-Trasporto di Ferro a livello della membrana degli astrociti (Miyajima H, 2015)

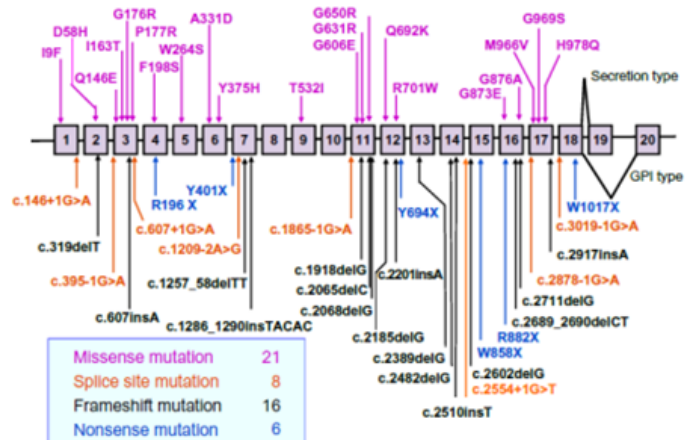


Fig.4-Distribuzione delle mutazioni nei 20 esoni del Gene CP (Kono S, 2013)

Per ridurre il danno da ferro, la terapia chelante sistemica è in uso nella cura dei pazienti e si basa sui farmaci oggi disponibili (deferrossamina per via sottocutanea, deferiprone o deferasirox per via orale) a dosaggi inferiori a quelli comunemente utilizzati nelle patologie da sovraccarico di ferro genetico più comuni (emocromatosi o talassemie). Tale terapia è risultata abbastanza efficace nel rimuovere il ferro in eccesso a livello sistemico, ma poco o per nulla efficace nel rimuovere il ferro a livello cerebrale e migliorare i sintomi neurodegenerativi della malattia. Studi preliminari sembrano suggerire una potenziale efficacia della somministrazione della proteina sotto forma di infusioni di plasma. Servono quindi ulteriori studi per caratterizzare sia le mutazioni del gene e meglio definire l'eterogeneità della malattia e studi in vivo per identificare terapie adeguate, utili soprattutto alla cura degli aspetti neurologici in modo da poterne prevenire e/o arrestare i danni.

**Dr.ssa Sara PELUCCHI**

*e... per restare sull'argomento, Vi presentiamo un*  
**PROGETTO di SCREENING dei VALORI di CERULOPLASMINA nei donatori sani AVIS** che stiamo preparando affinché venga valutato ed approvato dal Comitato Etico della Brianza. Esso fa parte di un progetto più ampio sottomesso all'Agenzia Italiana del Farmaco il 31 gennaio 2018.

Come avrete avuto modo di leggere, attualmente la terapia di scelta nel tentativo di contrastare il danno da ferro nei pazienti affetti da Aceruloplasminemia (ACP) prevede l'utilizzo di farmaci chelanti. Tuttavia, questa terapia che è abbastanza efficace nel ridurre il sovraccarico di ferro extra-cerebrale, è poco efficace sui sintomi neurologici e il suo uso cronico può aggravare l'anemia e richiedere spesso periodi di sospensione.

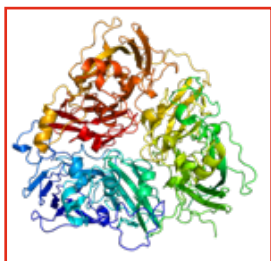


Fig.5- Struttura del Ceruloplasma

**Recenti studi hanno dimostrato, in un modello animale di ACP, che la ceruloplasmina (Cp), somministrata per via periferica, è in grado di penetrare la barriera emato-encefalica e indurre un miglioramento del danno cerebrale e della funzione motoria.**

Trattamenti isolati con infusioni ripetute di plasma hanno mostrato potenziali effetti positivi in due pazienti. La terapia sostitutiva (ERT), in cui il plasma sarebbe il vettore della proteina mancante, potrebbe quindi essere una possibile e valida alternativa terapeutica per questi pazienti sia per ristabilire l'omeostasi del ferro a livello sistemico, ma anche prevenire o ridurre le drammatiche manifestazioni neurologiche della malattia. **Per raggiungere tale scopo è necessario procedere inizialmente con la selezione di potenziali donatori con livelli di Cp sufficientemente elevati da garantire un'efficiente ERT.**

La motivazione dello studio è di definire i livelli di Cp e la loro distribuzione in una popolazione maschile di circa **3000 donatori. Questo risultato permetterà di selezionare gruppi di donatori con livelli medio-alti di Cp (>60° percentile)** per procedere, in un successivo studio che verrà definito ad hoc, alla valutazione di efficacia della somministrazione di plasma ad elevata concentrazione di Cp in pazienti affetti da ACP. Inoltre, in un gruppo selezionato di questi donatori sarà misurata l'attività enzimatica ferro-ossidasi, per confermare il rapporto tra quantità e funzionalità della Cp e quindi, l'idoneità del donatore per l'obiettivo del progetto.

**Agli esami routinari** cui i donatori vengono abitualmente sottoposti per l'idoneità alla donazione **verrà aggiunto un singolo prelievo supplementare di 5 mL (una sola provetta) per il dosaggio della Cp.** Per tale scopo verrà prodotto un documento informativo per il donatore e ottenuto un consenso ad hoc. Si stima in circa 6/8 mesi il tempo utile per lo screening dei donatori.

Per tale ragione abbiamo chiesto ed ottenuto la **collaborazione dell'AVIS** per autorizzare il dosaggio della Cp in donatori afferenti alla sede di Monza presso l'ASST-Monza, Ospedale S.Gerardo oltre al **prezioso contributo della nostra Associazione per coprire le spese del dosaggio di Cp.**

**Dr.ssa Sara PELUCCHI**

## ASSEMBLEA EFAPH - Zurigo 11 Febbraio 2018



Nel cerchio rosso il Nostro inviato **Robert Sorrell**

L'assemblea annuale si è tenuta presso l'Università ETH di Zurigo, alla fine della conferenza dell'European Iron Club. Come inizio, **la presidente di EFAPH, Barbara Butzeck**, ha dato il benvenuto ai delegati di tutti i membri dell'EFAPH e ci ha fornito due informazioni importanti. Primo: EFAPH ha due nuovi membri quest'anno, dai Paesi Bassi e dalla Danimarca. Secondo: lei e **Francoise Courtois, il nostro Segretario generale**, hanno entrambi deciso di non candidarsi per la rielezione all'assemblea annuale del prossimo anno ad Heidelberg (maggio 2019).

Il lavoro è iniziato con una panoramica delle attività e riunioni cui hanno partecipato i membri del comitato direttivo e del comitato esecutivo dell'EFAPH. Quest'ultimo include quelli con organizzazioni europee come Eurordis, European Patient's Forum (EPF), EuroBloodNet e Hemochromatosis Arthropathy Research Initiative (HARI), oltre a riunioni interne. Francoise ci ha anche ricordato di incoraggiare i membri a partecipare ai sondaggi di **"Voci del Barometro Raro"** organizzati da Eurodis. In seguito, **Dag Stakvik, il tesoriere**, ha esaminato la situazione finanziaria dell'EFAPH. In sostanza, il 2017 ha mostrato un piccolo deficit, ma questo aumenterà nel 2018 a causa della **difficoltà nel trovare sponsor e finanziamenti. Secondo Dag, ci sono troppe associazioni nazionali, europee e mondiali che cercano soldi dalle stesse fonti.**

**Dag dice che dobbiamo trovare nuove idee**, oppure i soci dell'EFAPH potrebbero dover pagare di più.

Per chiudere questa sezione, **Graca Porto, capo del comitato scientifico**, ci ha fornito un feedback sulla conferenza EIC, ha ringraziato **Pierre Brissot e Domenico Girelli** per la loro partecipazione al Masterclass, e ha citato la qualità dei vari articoli e poster sull'Emocromatosi presentati all'EIC.

Questo è stato seguito da una revisione degli studi sul trattamento e sulla diagnosi dell'emocromatosi.

Nel primo, il **dott. Ryan della Oxford University** ha parlato di come e dove i livelli di ferro cambiano nel corpo dopo il salasso, mentre, nel secondo, il **Prof. Girelli dell'Università di Verona** ha spiegato come la tecnologia di diagnosi molecolare, (come il Sequenziamento di Prossima Generazione), potrebbe aiutare a spiegare e confermare i risultati clinici. Successivamente, sono stati esaminati i progetti di ricerca che interessano in particolare i pazienti con HH. Il progetto di **emocromatosi-arthropatia (HARI)** ha determinato un consenso sul trattamento di come trattare i pazienti che manifestano determinati tipi di sintomi e sta anche studiando trattamenti che comprendono firme radiografiche o trattamenti ultrasonori. **Il database di registro non-hfe, istituito dall'Università di Medicina di Innsbruck e che ora coinvolge Nijmegen, Milano, Modena, Monza, Oslo, Oxford, Rennes e Verona**, ha iniziato a caricare i dati dei pazienti. Una riunione sui dati dei pazienti è prevista per l'ultimo trimestre del 2018.

Nuovi potenziali candidati per l'adesione all'EFAPH sono Svezia e Romania. Grazie agli sforzi dell'associazione norvegese, la situazione in Svezia è molto incoraggiante e per il marzo 2018 è previsto un incontro iniziale per un'associazione svedese con il sostegno dell'EFAPH. In Romania la situazione è meno chiara. Ci sono stati un certo numero di approcci, l'ultima volta nel giugno 2017, ma l'interesse locale è un po' variabile! Rob Evans ha assunto l'incarico di dare seguito alla situazione.

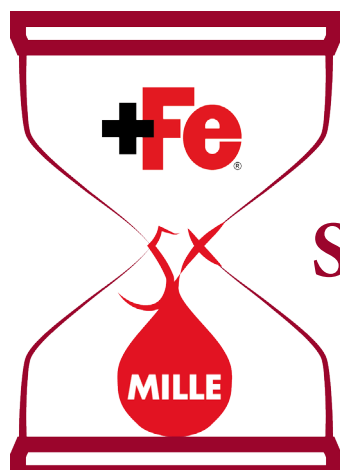
Il resto dell'incontro è stato dedicato a questioni della **sensibilizzazione sull' emocromatosi**, in particolare ad una nuova campagna di sensibilizzazione in Francia, un **libro sull'alimentazione sana del Regno Unito**, un ticket del servizio sanitario di 80 euro per salasso in Irlanda e alla prossima **Settimana Internazionale sull'Emocromatosi, che rappresenterà il primo sforzo congiunto tra l'EFAPH e la Haemochromatosis International (HI)**. Questa iniziativa è guidata dal presidente di HI, Paulo Santos, e un comitato direttivo dei membri di HI e EFAPH è stato formato. I delegati EFAPH di Zurigo hanno proposto di utilizzare **un label/etichetta universale** per focalizzare anche graficamente l'interesse e l'importanza mondiale dell'evento.



**Ai delegati è stato inoltre chiesto di presentare piani o schemi dei loro eventi nazionali, in modo che HI possa valutare ulteriormente temi di interesse comune in tutto il mondo.**

Il presidente Butzeck ha chiuso l'incontro ringraziando tutti i partecipanti e ci ha ricordato che la prossima assemblea sarà una riunione congiunta con HI a Heidelberg, in concomitanza con la conferenza Biolron, nel maggio 2019.

**Robert Sorrill**



**SI AVVICINA IL MOMENTO...  
Dona il tuo 5 X mille!**

**Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi  
e delle Malattie da Sovraccarico di Ferro ONLUS**



Registrazione Tribunale di Monza n. 1245 del 19.03.1997

Edito da Associazione per lo Studio dell'Emocromatosi e delle Malattie  
da Sovraccarico di Ferro ONLUS

Direzione e Redazione Ospedale S. Gerardo - Monza - via Pergolesi, 33

Direttore responsabile Franco Rizzi

Comitato di redazione E. Mariani - G. Braghetto - L. Donati - S. Pelucchi

Segreteria E. Mariani

Grafica Raul Mariani

Stampa Verga arti grafiche srl - Macherio - via don Venanzio Corti, 7

