



RELAZIONE 5 PER MILLE ANNO FINANZIARIO 2021

UNA VITA RARA AHDS-MCT8 ONLUS è una associazione senza scopo di lucro e persegue unicamente finalità di solidarietà sociale a sostegno della ricerca scientifica riguardante la tutela della salute per la cura delle malattie rare, con particolare attenzione alla Allan-Herndon-Dudley Syndrome AHDS-MCT8, alle Leucodistrofie, alle altre patologie che coinvolgono la sostanza bianca del cervello e alle patologie similari. L'associazione si impegna a sostenere progetti di ricerca scientifica svolti presso Fondazioni, Enti di ricerca, Istituti Ospedalieri e Universitari, privati e pubblici, nazionali ed internazionali.

A tal riguardo l'associazione svolge e si fa promotrice di attività di beneficenza indiretta al fine di supportare i progetti di cui sopra.

Per gli obiettivi di cui sopra si è deciso di finanziare una borsa di dottorato di ricerca focalizzato sull'attività descritta nel progetto di cui a seguire

MODELLI PRECLINICI E VALUTAZIONE CLINICA DI EFFICACIA DEGLI APPROCCI DIETOTERAPEUTICI NELLA CURA DELLE LEUCODISTROFIE

Le leucodistrofie sono un gruppo eterogeneo di condizioni geneticamente determinate che interessano primitivamente la sostanza bianca cerebrale). Vengono distinti due gruppi principali, le forme demielinizzanti, caratterizzate da una progressiva degenerazione della sostanza bianca, e forme ipomielinizzanti, caratterizzate invece da un arresto della formazione e della maturazione di una delle componenti fondamentali della sostanza bianca e cioè la mielina. Oltre ai sintomi e ai segni neurologici, diversi a seconda della patologia considerata e con epoca di esordio variabile, le leucodistrofie quasi sempre presentano un coinvolgimento multisistemico, sia per interessamento primitivo della malattia, sia per conseguenza della disabilità neuro-funzionale che queste patologie comportano. La disabilità neuromotoria infatti può risultare in complicanze mediche secondarie come disfunzionalità della meccanica respiratoria, disturbi muscoloscheletrici, alterazioni dell'alvo, igiene ridotta e condizionante una maggiore suscettibilità a infezioni cutanee. 1. Valutazione e monitoraggio dell'impatto degli aspetti nutrizionali sulla malattia di base nelle leucodistrofie. La disabilità neuromotoria che spesso caratterizza questi pazienti può causare un sintomo molto frequente, invalidante e a sua volta causa di complicazioni talora fatali ovvero la disfagia. Essa riconosce una genesi multifattoriale (neurogena, posturale, iatrogena, secondaria ad alterazioni del tratto gastrointestinale superiore), può essere causa di disidratazione, malnutrizione cronica, scarso accrescimento staturponderale, deplezione di nutrienti essenziali e sali minerali, e può porre i pazienti a rischio di polmoniti ab ingestis o di ostruzione delle vie aeree. Razionale: Ad oggi però ancora mancano degli studi longitudinali focalizzati sulla nutrizione nei pazienti affetti da leucodistrofie. Obiettivo: valutare l'impatto della

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W0869255490030000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it





disfagia e della malnutrizione sul decorso clinico e sull'outcome a lungo termine di questi pazienti. Metodi: Tutti i pazienti seguiti al Centro COALA vengono regolarmente seguiti con controlli cadenzati in cui vengono sottoposti ad una attenta caratterizzazione fenotipica neurologica composta da valutazioni cliniche, scale funzionali standardizzate esami strumentali. Il monitoraggio degli aspetti nutrizionali e alimentari verrà effettuato in maniera multidisciplinare, secondo ritmi di followup prestabiliti. Tutti i pazienti che lo necessiteranno saranno sottoposti ad un accurato studio della deglutizione e verranno monitorati gli aspetti alimentari e nutrizionali, impostati regimi dietetici adeguati al fabbisogno calorico del paziente. Saranno regolarmente monitorati lo stato nutrizionale e lo sviluppo staturale-ponderale normalizzati per età e sesso biologico. I dati ottenuti dai bilanci nutrizionali saranno valutati in modo combinato ai dati relativi alla caratterizzazione neurologica per valutarne l'impatto sulla malattia di base.

2. Dieta chetogenica nella malattia di Pelizaeus-Merzbacher: caratterizzazione clinica, follow-up, biomarcatori, efficacia e tollerabilità del trattamento La malattia di Pelizaeus-Merzbacher (PMD) è una leucodistrofia a trasmissione X-linked, causata da mutazioni del gene PLP1, che codifica per la proteina proteolipidica 1, tra i principali costituenti della mielina. Mutazioni in questo gene alterano, quindi, la normale formazione di mielina. Razionale: Una delle funzioni fondamentali della guaina mielinica è quella di permettere la conduzione saltatoria degli impulsi elettrici lungo gli assoni. Studi recenti condotti su modello murino di malattia ipomielinizzante hanno dimostrato che nelle fibre nervose ipomielinizzate i mitocondri sono presenti in numero maggiore e hanno dimensioni aumentate rispetto al normale, a causa dell'aumentato dispendio energetico necessario per far fronte al deficit di conduzione saltatoria degli impulsi nervosi per assenza di mielina. L'aumento di mitocondri e di attività ossidativa aumenta la presenza di radicali liberi e di stress ossidativo, entrambe caratteristiche patogenetiche della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (PMD). La dieta chetogenica aumenta lo sfruttamento dei corpi chetonici come fonte energetica alternativa a quella glicolitica e della fosforilazione ossidativa, come normalmente avviene in condizioni di digiuno a livello del sistema nervoso centrale. L'utilizzo della dieta chetogenica nel modello murino ha determinato un miglioramento della conduzione assonale, un ripristino del normale numero e delle normali dimensioni degli assoni e un più modesto miglioramento della mielinizzazione. Obiettivi: esplorare l'efficacia clinica della dieta chetogenica nel trattamento della malattia di Pelizaeus-Merzbacher. Metodi: La dieta chetogenica verrà prescritta secondo il protocollo normalmente seguito presso la UOC di Neurologia Pediatrica dell'Ospedale V. Buzzi. Al fine di una corretta gestione della dieta, i pazienti verranno seguiti con monitoraggi periodici, a cadenza semestrale, degli esami ematochimici, ecografia addome e visite dietologiche e dietetiche. In parallelo i pazienti verranno seguiti con controlli semestrali di esami ematici, valutazioni cliniche standardizzate, esami strumentali neurofisiologici e neuroradiologici al fine di valutare la condizione clinica.

3. Deficit di MCT8: Valutazione preclinica dell'efficacia della dieta chetogenica e delle molecole volte a migliorare il metabolismo mitocondriale La sindrome di Allan-Hernon-Dudley (AHDS) o sindrome da deficit di MCT8 è una rara patologia a trasmissione X-linked. È causata da mutazioni nel gene SCL16A2, che codifica per il trasportatore cerebrale degli ormoni tiroidei T3 e T4, sostanze fondamentali per il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale. Una disfunzione di questo trasportatore comporta una riduzione del trasporto di T3 e T4 al sistema nervoso centrale con conseguente compromissione dello sviluppo delle reti neurali e della sostanza bianca. Razionale: Dal punto di vista clinico il deficit di MCT8 è una condizione i cui confini nosografici non sono ancora ben definiti. Mancano studi sistematici relativi allo spettro di presentazione neurologica e studi di storia naturale focalizzati alla precisa definizione dell'evoluzione nel tempo della malattia. Dal punto di vista fisiopatologico sappiamo che gli ormoni tiroidei sono regolatori essenziali dello sviluppo del SNC. A livello centrale, infatti, intervengono nella biogenesi e nel metabolismo mitocondriale e nell'ossidazione degli acidi grassi, fondamentali il mantenimento del pool di cellule staminali neuronali e quindi per la neurogenesi. La biogenesi

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W0869255490030000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foia, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it





mitocondriale durante lo sviluppo del SNC è fondamentale per soddisfare l'elevato costo energetico richiesto dalla differenziazione delle cellule staminali neuronali. Il metabolismo degli acidi grassi regola anch'esso la differenziazione e la sua disregolazione causa una drammatica perdita di precursori. La dieta chetogenica stimola la biogenesi e la funzionalità dei mitocondri, favorisce la fosforilazione ossidativa e riduce lo stress ossidativo; i chetoni, inoltre, facilitano l'anabolismo degli steroli, essenziali per la sintesi della mielina. La fosforilazione ossidativa mitocondriale può essere stimolata anche attraverso la somministrazione di Nicotinamide Riboside (NR), un precursore del NAD⁺. Obiettivi: Questo studio intende prima di tutto puntualizzare lo spettro di presentazione clinica e di evoluzione nel tempo. Inoltre si propone di verificare a livello preclinico l'efficacia della dieta chetogenica e delle molecole volte a migliorare il metabolismo mitocondriale nel deficit di MCT8. Metodi: L'attività verrà condotta su due livelli - Dal punto di vista clinico verranno revisionati tutti i dati clinici e strumentali dei pazienti affetti da AHDS che saranno reclutati sia a livello nazionale attraverso il centro per le leucodistrofie COALA sia a livello internazionale grazie ad un'estesa rete di contatti mediata dalle associazioni di famiglie con cui il centro è in contatto. Verrà inoltre definito e implementato uno specifico protocollo di follow-up longitudinale che permetterà di raccogliere dati sistematici in merito all'evoluzione della malattia. - Dal punto di vista della ricerca di base verranno prima di tutto collezionati campioni cellulari (fibroblasti) provenienti dai pazienti, le cellule verranno quindi riprogrammate in cellula staminali pluripotenti (iPSCs) che potranno essere quindi utilizzate per sviluppare un modello di organoide cerebrale umano di AHDS. I modelli cellulari ottenuti verranno utilizzati per studiare la risposta al trattamento con dieta chetogenica e al trattamento con molecole stimolanti la fosforilazione ossidativa.

4. X-ALD: screening neonatale, monitoraggio, terapia dietetico-nutrizionale L'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) è una patologia ereditaria causata da mutazioni a carico del gene ABCD1, che codifica per la proteina di membrana perossisomiale ALDP, coinvolta nel trasporto transmembrana di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA). Il deficit di questo trasportatore determina un accumulo nel plasma e nei tessuti di VLCFA, che hanno effetto tossico sulla mielina del SNC e sulla corteccia delle ghiandole surrenaliche. Lo spettro clinico varia da insufficienza surrenalica isolata (malattia di Addison) oppure associata a mielopatia progressiva (adrenomieloneuropatia) a demielinizzazione cerebrale progressiva. Le femmine portatrici Razionale: la forma cerebrale (cALD) insorge nel 35% tra i 3 e i 10 anni di vita ed è causa di exitus se non precocemente diagnosticata e trattata. Ne deriva l'importanza di una diagnosi precoce, per iniziare il trattamento ormonale sostitutivo nel caso di malattia di Addison o per avviare il paziente al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nel caso di cALD. Obiettivi: proseguire lo studio pilota in corso al centro COALA sullo screening neonatale di XALD, la presa in carico clinica e terapeutica dei soggetti maschi presintomatici, la valutazione clinica e la presa in carico terapeutica delle femmine portatrici di varianti sul gene ABCD1. Metodi: l'identificazione di biomarcatori suggestivi per X-ALD su Guthrie card permette la diagnosi precoce dei pazienti portatori di mutazione sul gene ABCD1. I pazienti verranno seguiti seguendo un protocollo specifico di follow-up. Verrà valutata l'efficacia di una specifica terapia dietetico-nutrizionale, volta a ridurre l'introito di acidi grassi a catena molto lunga, associata all'assunzione di una specifica miscela di oli capace di abbassare i livelli plasmatici di VLCFA, ridurre lo stress ossidativo ed abbassare i livelli di citochine pro-infiammatorie. La terapia verrà proposta ai maschi presintomatici a partire dai due anni di vita e alle femmine portatrici. Ai primi segni di malattia cerebrale i pazienti saranno essere tempestivamente avviati al trattamento con HSCT.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO Durata del progetto: 3 anni Costo complessivo: 72.000 euro, necessari per coprire il costo di una borsa di dottorato di ricerca focalizzato sull'attività descritta nel progetto.

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W0869255490030000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it





In relazione alla voce 4.3 del Rendiconto, l'Associazione Una Vita Rara AHDS-MCT8 onlus, segnala che il "sostegno alla ricerca scientifica riguardante la tutela della salute per la cura delle malattie rare..." è espressamente prevista dall'art. 3 del proprio Statuto. In ossequio al dettato statutario, visti i progetti messi in campo da Telethon, il Consiglio Direttivo, nella seduta del 03/04/2023 ha stabilito l'erogazione di euro **25.000** precedentemente descritto.

Di detta somma, bonificata il **13/04/2023**, una parte pari ad euro **24.709,05** è da riferirsi al 5 per mille anno finanziario 2021

Per la voce 4.3 del Rendiconto non sono state sostenute spese.

Riepilogando:

- 5 per mille anno finanziario 2021: euro 24.709,05
 - Data ricevimento 5 per mille: 16/12/2022
 - Importo Totale progetto finanziato mediante bonifico bancario: euro 25.000,0
- di cui Importo 5 per mille destinato euro 24.709,05
- Ente destinatario: : Fondo OBM Amici del C.O.A.L.A. - MILANO
 - Data erogazione mediante bonifico bancario: 13/04/2023

Monticelli Brusati, 20/11/2023

Una Vita Rara AHDS-MCT8 ONLUS

Il Presidente

Giorgio Boniotti

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W086925549003000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it



MODELLO DI RENDICONTO RELATIVO AL CONTRIBUTO 5 PER MILLE DESTINATO AGLI ENTI DEL TERZO SETTORE (Mod. A)

Anagrafica

Denominazione sociale UNA VITA RARA AHDS-MCT8 ONLUS
(eventuale acronimo e nome esteso)

C.F. dell'Ente 98189630175
con sede nel Comune di MONTICELLI BRUSATI prov BS
CAP 25040 via FOINA 34
telefono 3290648896 email unavitarara@gmail.com
PEC giorgioboniotti@pec.it

Rappresentante legale BONIOTTI GIORGIO C.F. BNTGRG69L11B157V

Rendiconto anno finanziario 2021

Data di percezione del contributo 16.12.2022
IMPORTO PERCEPITO 24.709,05 EUR

1. Risorse umane

(rappresentare le spese nella relazione illustrativa a seconda della causale, per esempio: compensi per personale; rimborsi spesa a favore di volontari e/o del personale).

2. Spese di funzionamento

(rappresentare le spese nella relazione illustrativa a seconda della causale, per esempio: spese di acqua, gas, elettricità, pulizia; materiale di cancelleria; spese per affitto delle sedi; ecc.)

3. Spese per acquisto beni e servizi

(rappresentare le spese nella relazione illustrativa a seconda della causale, per esempio: acquisto e/o noleggio apparecchiature informatiche; acquisto beni immobili; prestazioni eseguite da soggetti esterni all'ente; affitto locali per eventi; ecc.)

4. Spese per attività di interesse generale dell'ente

(rappresentare le spese nella relazione illustrativa a seconda della causale)

4.1 Acquisto di beni o servizi strumentali oggetto di donazione	_____	EUR
4.2 Erogazioni a proprie articolazioni territoriali e a soggetti collegati o affiliati	_____	EUR
4.3 Erogazioni ad enti terzi	<u>24.709,05</u>	EUR
4.4 Erogazioni a persone fisiche	_____	EUR
4.5 Altre spese per attività di interesse generale	_____	EUR

5. Accantonamento

(è possibile accantonare in tutto o in parte l'importo percepito, fermo restando per il soggetto beneficiario l'obbligo di specificare nella relazione allegata al presente documento le finalità dell'accantonamento. Il soggetto beneficiario è tenuto ad utilizzare le somme accantonate e ad inviare il modello relativo all'accantonamento entro 36 mesi dalla percezione del contributo)

TOTALE _____ EUR

I soggetti beneficiari sono tenuti a redigere, oltre al presente modello di rendiconto, una relazione che illustri in maniera esaustiva l'utilizzo del contributo percepito e un elenco dei giustificativi di spesa. Si rammenta che i giustificativi di spesa non dovranno essere trasmessi, bensì conservati presso la sede dell'ente ed esibiti qualora il Ministero ne faccia richiesta.

MONTICELLI BRUSATI, Li 20/11/2023

Firma del rappresentante legale (per esteso e leggibile)

Il rappresentante legale, con la sottoscrizione del presente rendiconto:

- Dichiarare che le spese inserite non siano già state imputate ad altri contributi pubblici o privati (c.d. divieto di doppio finanziamento a valere sulla stessa spesa), se non per la parte residua;
- Attestare l'autenticità delle informazioni contenute nel presente documento e la loro integrale rispondenza con quanto riportato nelle scritture contabili dell'organizzazione, consapevole che, ai sensi degli articoli 47 e 76 del d.P.R. n. 445/2000, chiunque rilasci dichiarazioni mendaci, formi atti falsi ovvero ne faccia uso è punito ai sensi del codice penale e dalle leggi speciali in materia.

Il presente rendiconto, inoltre, ai sensi dell'articolo 46 del citato d.P.R. n. 445/2000, deve essere corredato da copia semplice di un documento di identità in corso di validità del soggetto che lo abbia sottoscritto.



Firma del rappresentante legale (per esteso e leggibile)