



ring14

INTERNATIONAL

ONLUS

**THE NETWORK OF
RESEARCH AND SOLIDARITY**

LA RETE DELLA RICERCA E DELLA SOLIDARIETÀ



RING14

Was founded as a non-profit organization in Reggio Emilia (Italy) in May 2002 by a group of families with children afflicted by the syndromes of the 14th chromosome, in particular Ring14 Syndrome, a rare and currently incurable genetic disorder.

The main symptoms of Ring14 Syndrome are overwhelming: severe drug-resistant epilepsy, severe language delay, malformations of the oro-gastric apparatus, repeated and critical respiratory infections, significant developmental delay, behavioral disorders and autistic-like features, neuromuscular scoliosis and microcephaly.

At centers in Philadelphia, Cleveland, Strasbourg, Rome, Milan, Pavia and Genoa, RING14 is currently sponsoring genetic and clinical research, and a study of language and autistic traits. These projects benefit from the use of our biobanks and databases. We also organize international workshops for physicians and researchers, and support families by providing information and encouraging community.

2014: RING14 International, a coordination network between the various local offices is founded.

RING14

Nasce come Onlus a Reggio Emilia nel maggio del 2002 dall'iniziativa di un gruppo di famiglie con bambini colpiti dalle sindromi del cromosoma 14, in particolare il Ring14, malattie genetiche rare e attualmente incurabili.

I principali sintomi sono molto pesanti: grave epilessia resistente ai farmaci, severo ritardo del linguaggio, malformazioni dell'apparato oro-gastrico, ripetute e gravi infezioni respiratorie, importante ritardo psicomotorio, disfunzioni comportamentali di tipo autistico, scoliosi e microcefalia.

Nei centri di Philadelphia, Cleveland, Strasburgo, Roma, Milano, Pavia e Genova, RING14 ha sostenuto e sostiene attualmente progetti sulla ricerca genetica e clinica, lo studio del linguaggio e dei tratti autistici, le biobanche e le banche dati. Inoltre, organizza workshop internazionali per medici e ricercatori e supporta le famiglie con servizi di informazione e assistenza, oltre a creare momenti di condivisione e amicizia.

Nel 2014 nasce RING14 International, il network di coordinamento fra le varie sedi nel mondo.

Index / Indice

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1 • ABOUT US | pag. 04 |
| CHI SIAMO | |
| • Ring14 International Network <i>Ring14 International Network</i> | pag. 06 |
| • Ring14 milestones <i>La storia di Ring14</i> | pag. 08 |
| • The Syndrome of chromosome 14 <i>La Sindrome del cromosoma 14</i> | pag. 10 |
| • Our families <i>Le nostre famiglie</i> | pag. 12 |
| • Ring14 objectives and strategy map <i>Obiettivi e mappa strategica di Ring14</i> | pag. 14 |
| 2 • OUR FIGURES | pag. 16 |
| I NOSTRI NUMERI | |
| • Balance estimate 2015 <i>Bilancio preventivo 2015</i> | pag. 17 |
| 3 • 1st OBJECTIVE: NEW RING14 CHAPTERS IN THE WORLD | pag. 20 |
| OBIETTIVO 1: NUOVE SEDI RING14 NEL MONDO | |
| • Opening new Ring14 chapters <i>Aprire nuove sedi Ring14</i> | pag. 22 |
| • Requirements & Network support <i>Requisiti e supporto del Network</i> | pag. 24 |
| • Involvement and responsibilities <i>Partecipazione e responsabilità</i> | pag. 25 |
| 4 • 2nd OBJECTIVE: CENTRALIZED FINANCING OF RESEARCH | pag. 26 |
| OBIETTIVO 2: FINANZIAMENTO CENTRALIZZATO DELLA RICERCA | |
| • The projects of the Network <i>I progetti del Network</i> | pag. 27 |
| • Management of scientific programs <i>Management of scientific programs</i> | pag. 29 |
| • Research projects in detail <i>Progetti di ricerca in dettaglio</i> | pag. 30 |
| • International scientific publications <i>Pubblicazioni scientifiche internazionali</i> | pag. 35 |

About us

The logo for Ring14 International ONLUS. It features the word 'ring14' in a stylized font where the 'i' is red and the 'n' is blue. Below it, 'INTERNATIONAL' is written in red and 'ONLUS' in blue, both in all caps. The logo is set against a white circular background.



Chi siamo

About us / Chi siamo

RING14 INTERNATIONAL ONLUS

BOARD OF DIRECTORS / *Consiglio Direttivo*

This is the governing body of the Association, which prepares and reviews annually the Statute and the Rules of Procedure, in which the objectives, activities and obligations of the Network and its members are specified. The components are:

È l'organo direttivo dell'Associazione, che redige e revisiona a cadenza annuale lo Statuto e il Regolamento interno, in cui si specificano obiettivi, attività e obblighi del Network e dei suoi membri. I suoi componenti sono:

Stefania Azzali | President and Coordinator - Italy
Yssa DeWoody | Vice-President - USA
Corrado Fiscale | Member - Italy
Andrea Russo | Treasurer - Italy
Eva Marin Bercial | Member - Spain
Jan Schutte | Member - The Netherlands
Surud Hiwaizi | Member - United Kingdom
Ingrid Deguisne | Member - France

S.A.B. - SCIENTIFIC ADVISORY BOARD / *Comitato Scientifico consultivo*

This is the scientific committee of Ring14 International. It is responsible for offering scientific advice in addition to reviewing and monitoring projects funded by the Network. It is made up of:

È il comitato scientifico di Ring14 International, organo di consulenza scientifica, revisione e controllo dei progetti finanziati dal Network con il contributo dei membri, consulenza strategica. È composto da:

Giovanni Neri (chair) - Italy
Pietro De Camilli - USA
Andrew DeWoody - USA
Stylianos Antonarakis - Switzerland
Philip Hieter - Canada
Marco Crimi - Scientific Coordinator - Italy

RING14 INTERNATIONAL NETWORK

2014



2016
Ring14
new chapters

Ring14 International is a non-profit worldwide organization with an umbrella structure; it functions as a coordination network for the various national chapters which share the same purposes. The objective of the Association is to support and promote, on an international level, the activities of medical and scientific research regarding the syndromes of Chromosome 14 and to carry out free assistance, support, direction and aid to afflicted children and their families.

Ring14 International consists of established chapters in **Italy** and **USA** and new chapters (all in 2015) in **France, Spain, the United Kingdom** and the **Netherlands** with more to come.

The criteria for which countries are selected depend on the presence of Association families willing to open Ring14 chapters.

Ring14 International è una Onlus di 2° livello con struttura ad ombrello, con la funzione di network di coordinamento fra le varie sedi, aperte in diversi paesi del Mondo, con medesime caratteristiche e scopi. Obiettivo dell'Associazione è sostenere e favorire, a livello internazionale, l'attività di ricerca medica e scientifica sulle sindromi del Cromosoma 14 e svolgere attività gratuita di assistenza, supporto, tutela e aiuto a favore delle persone malate e delle loro famiglie.

Ring14 International, oltre alle due sedi fondatrici Italia e USA e a quelle di Francia, Spagna, Regno Unito e Olanda inserite nel 2015, prevede nuove aperture anche nel 2016.

I criteri di selezione dei Paesi dipendono dalla presenza di famiglie dell'Associazione disponibili ad aprire sedi Ring14.

OUR VISION

We believe in a future where the syndromes of chromosome 14 **will no longer be unknown illnesses** and when a child born with these syndromes can be **treated and cured**. For us it's like a marathon where cures for all chromosome 14 disorders move forward to the finish line together.

La nostra Vision: crediamo in un futuro in cui le sindromi del cromosoma 14 non saranno più una malattia sconosciuta e quando un bambino nascerà con queste sindromi potrà essere curato e guarito. Per noi questa battaglia è una maratona dove il traguardo sarà la cura per le sindromi del cromosoma 14.

OUR MISSION

We are an **association of families** united by the devastating syndromes of chromosome 14. Our organization was founded **to respond to the day-to-day needs** for care, support and information that these rare and incurable disorders requires. Our families are often isolated and have no reference points; our commitment is to make them feel less abandoned and work every day for a world in which, thanks to **scientific research**, the children's symptoms are relieved.

La nostra Mission: siamo una associazione di famiglie accomunate da una tremenda malattia, le sindromi del cromosoma 14. Siamo nati per dare una risposta alla domanda di cura, di assistenza e di informazione che questa patologia rarissima, oggi incurabile, pone ogni giorno. Le nostre famiglie sono spesso isolate e non hanno punti di riferimento; il nostro impegno è farle sentire meno sole e lavorare ogni giorno per un mondo in cui, grazie alla ricerca scientifica, questa malattia non esista più.

GOOD CAUSE

Our tales are of every day desperation: our children do not speak, struggle to walk, often they cannot even eat on their own. Their daily suffering is our first concern, but our determination will never fail. This is the challenge that we shall overcome. It is a silent battle that we, as parents, carry on for our children and also for those who will be born tomorrow with these disorders. Studying the syndromes of Chromosome 14 means advancing the knowledge on numerous common symptoms, such as epilepsy and autism. This is why we feel a bit like pioneers blazing a trail in unfamiliar territory, knowing that many others afflicted with these common symptoms will also benefit from our work.

Buona Causa: i nostri figli non parlano, faticano a camminare, spesso non riescono neppure a mangiare. È una sfida silenziosa che noi genitori portiamo avanti per i nostri bambini e per chi nascerà domani con questa malattia. Studiare le sindromi del Cromosoma 14 vuole dire acquisire conoscenze su numerosi sintomi, anche molto diffusi, come l'epilessia e l'autismo; per questo ci sentiamo un po' come dei pionieri su un territorio sconosciuto, sapendo però che tanti altri potranno giovarsene.

RING14 MILESTONES

LA STORIA DI RING14

Ring14, **founded** in Reggio Emilia (Italy), becomes a volunteer non-profit Association and our **Scientific Committee** is established.

Anno di fondazione: a Reggio Emilia (Italia) diventiamo Associazione di Volontariato Onlus e costituiamo il nostro Comitato Scientifico;

2002

The first **PhD in Genetics** at the Catholic University of Rome is financed and Ring14 becomes part of Eurordis, the **European network on rare diseases**.

Finanziamo il primo Dottorato di Ricerca Genetica presso l'Università Cattolica di Roma ed entriamo nel network europeo sulle malattie rare, Eurordis;

2004

The **first project** studying **language** delay conducted by the University of Milan Bicocca is financed.

Finanziamo il primo progetto di studio sul ritardo nel linguaggio seguito dall'Università Bicocca di Milano;

2007

The **second International Congress** is organized. On this occasion the first results of our scientific studies are presented.

Organizziamo il secondo Congresso Internazionale in cui vengono presentati i primi risultati scientifici dei nostri studi;

2008

- First association in Italy to reach an agreement with the **Telethon Genetic Biobank Network** for the collection and storage of biological samples for scientific research.
- The **American Journal of Medical Genetics** publishes our first scientific article and it devotes its **cover** to Ring14 Syndrome.
- **Ring14 France** is opened.

• Prima associazione in Italia a stipulare un accordo con il Telethon Genetic Biobank Network per la raccolta e la conservazione dei campioni biologici destinati alla ricerca scientifica;
• La rivista American Journal of Medical Genetics pubblica il nostro primo articolo scientifico e ci dedica la copertina;
• Apriamo la sede RING14 France;

2009

- The **first International Workshop** involving the best researchers from around the world is organized.
- The fairy tale "**The child from the ring**", a metaphor of disability and social integration is published.
- The newspaper **Sole 24 Ore** publishes an article about us.
- **Ring14 USA Outreach** is founded.

• Organizziamo il primo Workshop internazionale a cui partecipano i migliori ricercatori da tutto il Mondo;
• Pubblichiamo la favola "Il bambino dall'anello" metafora della disabilità e strumento di integrazione sociale;
• Il Sole 24 Ore salute pubblica un articolo su di noi;
• Nasce Ring14 USA Outreach;

2011

- **Telethon finances** a project on the syndromes of chromosome 14 at the University of Pavia.
- **Epilepsia** publishes our scientific research project.
- **More than 140 articles about us**, including one by **Vanity Fair**, are published in local and national press.

• Telethon finanzia il progetto sulle sindromi del cromosoma 14 presso l'Università di Pavia;
• Epilepsia pubblica un nostro progetto di ricerca scientifica;
• Vengono pubblicati sulla stampa locale e nazionale più di 140 articoli su di noi, tra cui uno su Vanity Fair;

2013

• **www.ring14.org** is created to enhance communication among the **hundreds of families from 10 countries**.

• **Fundraising** activities to finance scientific research begins.

• Creiamo il sito www.ring14.org per potenziare la comunicazione: centinaia di famiglie aderiscono da 10 Paesi;
• Iniziamo a raccogliere fondi per finanziare la ricerca scientifica;

2003

• **Collection of clinical data** of our children is organized into a database.

• A project for **psychological assistance to families** is financed.

• Iniziamo a raccogliere i dati clinici dei nostri bambini in un database;
• Finanziamo un progetto di assistenza psicologica alle famiglie;

2005

• The **first International Congress** is organized involving families from all over the world and mobilizing hundreds of volunteers. It is the first time that the scientific community addresses the syndromes of chromosome 14.

• A **study on epilepsy** in collaboration with the hospital Maggiore in Bologna is financed.

• Organizziamo il primo Congresso Internazionale con famiglie da tutto il Mondo, mobilitando centinaia di volontari: è la prima volta che la comunità scientifica parla delle sindromi del cromosoma 14;
• Finanziamo uno studio sull'epilessia in collaborazione con l'ospedale Maggiore di Bologna;

2006

• For the first time, we **participate in the Telethon**.

• **Epileptic Disorder** publishes our study on epilepsy.

• Partecipiamo per la prima volta alla maratona televisiva Telethon;
• Epileptic Disorder pubblica il nostro studio sull'epilessia;

2010

• We celebrate our **first ten years**.

• The first research projects in **peer review** are financed in Philadelphia (Spinner) and in Strasbourg (Herauld).

• The **Children Hospital of Boston** studies pro-bono our Syndrome.

• **Clinical L&P** publishes our project.

• Festeggiamo il primo decennale;
• Finanziamo i primi progetti di ricerca in peer review: at Philadelphia (Spinner) and at Strasburgo (Herauld);
• Il Children Hospital di Boston studia pro-bono la nostra Sindrome;
• Clinical L&P pubblica un articolo sul nostro studio del linguaggio;

2012

RING14 International, a coordination network between the various local chapters is founded.

Nasce RING14 International, il network di coordinamento fra le varie sedi locali



2014

THE SYNDROMES OF CHROMOSOME 14

LE SINDROMI DEL CROMOSOMA 14

These are rare genetic disorders caused by alterations in the DNA, specifically the fourteenth chromosome pair (OMIM: 616606). In some cases, one of the two chromosomes assumes the form of a ring, in others, the pair loses or transfers genetic material. The consequences of these alterations are devastating due to severity of impairments and difficult to measure due to dissimilarity in expression. The list includes:

È una malattia genetica rara causata da un'alterazione, nel nostro DNA, della quattordicesima coppia di cromosomi (OMIM: 616606). In certi casi, uno dei due cromosomi in coppia muta assumendo forma di anello (in inglese ring), in altri la coppia subisce perdite o traslocazioni di materiale genetico.

Le conseguenze dell'alterazione di questa coppia di mattoncini fondamentali del nostro patrimonio genetico sono devastanti per varietà e gravità:

Idealized representations of chromosomes
Rappresentazione grafica dei cromosomi



Healthy chromosome

Cromosoma sano



With ring chromosome alteration

Cromosoma con alterazione ad anello



Chromosome loss and translocation

Cromosoma con perdite e traslocazioni



**DEVELOPMENTAL DELAY
LANGUAGE DIFFICULTY
AUTISM
EPILEPSY**

**RITARDO MENTALE
DIFFICOLTÀ
NEL LINGUAGGIO
AUTISMO
EPILESSIA**



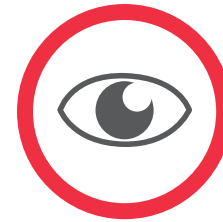
**RESPIRATORY
INFECTION**

**INFEZIONI
RESPIRATORIE**



**FEEDING DIFFICULTY
CELIAC DISEASE**

**DIFFICOLTÀ
NELL'ALIMENTAZIONE
CELIACHIA**



**RETINA
PROBLEM**

**PROBLEMI ALLA
RETINA**



**PSYCHO-MOTOR
DELAY**

**RITARDO
PSICO-MOTORIO**



**BIRTH CARDIAC
MALFORMATION
IMMUNE DEFICIENCY**

**MALFORMAZIONI
CARDIACHE
DEFICIT IMMUNITARI**

OUR FAMILIES

LE NOSTRE FAMIGLIE

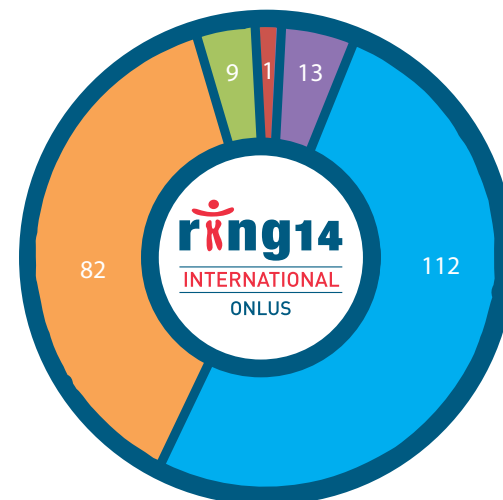
Ring14 is the only reference point for **hundreds of families around the world**: we are present on 5 continents, in 23 countries and we communicate in 5 languages. **Our main goal** is to help families **overcome their isolation**, encourage them in times of fear, give them useful medical information concerning the care of their child and try to give them hope, without creating false expectations. These syndromes are very serious and dangerous: the more families are informed and aware, the more they can help their child. **We are always there for them**, be it online, on the phone or in person during those fun events we organize every year.

Ring14 è l'unico punto di riferimento per centinaia di famiglie sparse nel mondo: siamo presenti in 5 continenti, 23 nazioni e dialoghiamo in 5 lingue. Il nostro principale obiettivo è vincere la solitudine delle famiglie, incoraggiarle nei momenti di paura, dare loro informazioni mediche utili alla cura dei loro bambini e cercare di offrire loro speranza, pur senza illuderle. Questa malattia è particolarmente grave e pericolosa: più le famiglie sono informate e consapevoli, meglio possono gestire i loro piccoli. Noi per loro ci siamo sempre: online, al telefono e di persona nel corso dei momenti di svago organizzati ogni anno.

| | |
|-----------|----|
| Argentina | 1 |
| Australia | 13 |
| Belgium | 1 |
| Bolivia | 1 |
| Brasil | 3 |
| Canada | 10 |
| Colombia | 1 |
| France | 21 |
| Germany | 8 |
| Greece | 1 |

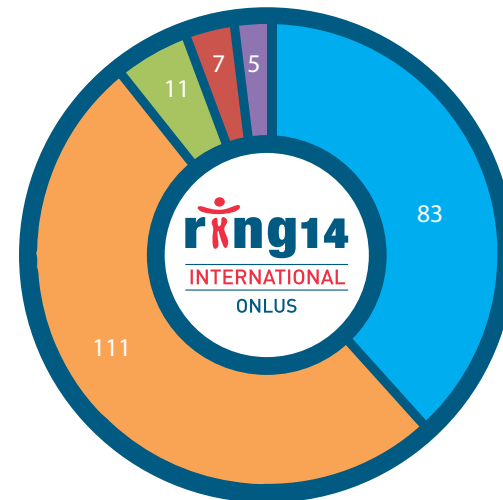
| | |
|-------------|----|
| Ireland | 1 |
| Italy | 36 |
| Korea | 1 |
| Mexico | 1 |
| Holland | 3 |
| Norway | 2 |
| Peru' | 2 |
| Poland | 1 |
| Spain | 5 |
| Switzerland | 1 |

| | |
|---------------|------------|
| Sweden | 1 |
| Great Britain | 31 |
| USA | 72 |
| Total | 217 |



FAMILIES IN THE WORLD
FAMIGLIE NEL MONDO

- Europe
- Australia
- South America
- Asia
- North America



KIND OF SYNDROME
TIPO DI SINDROME

- Deletion
- Duplication
- Translocation
- Trisomy
- Ring

RING14 OBJECTIVES & STRATEGY MAP

OBIETTIVI E MAPPA STRATEGICA DI RING14

- 1° **Opening new Ring14 chapters** in the world *Apertura di nuove sedi Ring14 nel mondo* 2° **Financing centralized** scientific research *Finanziamento centralizzato della ricerca scientifica*

NETWORK ACTIVITIES TO ACHIEVE 1ST GOAL

AZIONI DEL NETWORK PER IL 1° OBIETTIVO

- Select suitable families to open Ring14 chapters;
- Support them during the start-up process with a start-up kit;
- Manage and update the family database;
- Manage and protect the Ring14 brand, coordinate communication;
- Collect funds through the development of common strategies and activities.
- *Selezionare famiglie idonee ad aprire sedi Ring14;*
- *Sostenerle nello start-up, tramite uno start-up kit;*
- *Gestire e aggiornare il data base anagrafico delle famiglie;*
- *Curare la tutela del Brand, coordinare la comunicazione;*
- *Raccogliere i fondi sviluppando azioni e strategie comuni.*

NETWORK ACTIVITIES TO ACHIEVE 2ND GOAL

AZIONI DEL NETWORK PER IL 2° OBIETTIVO

- Manage and update the collection of biologic samples in the TGNB Galliera Bio-Bank and in the clinical database. All the information contained in these databases may be accessed on a protected web platform and connected to the European RD-Connect platform;
- Fund grants for international scientific research through a peer review selection;
- Organize workshops and meetings for scientific researchers, doctors and families.
- *Gestire e aggiornare sia la raccolta di campioni biologici presso la Bio-Banca TGNB Galliera sia il data-base clinico dei pazienti, su piattaforma web ad accesso protetto, e connesso alla piattaforma europea RD-Connect;*
- *Finanziare Grant internazionali di ricerca scientifica con selezione in peer review;*
- *Curare l'organizzazione di Workshop Scientifici e meeting per ricercatori, medici e famiglie.*



RING14 STRATEGY MAP / Mappa Strategica Ring14



Ring14 International has recently been recognized for establishing new important partnerships in the field of scientific research. Among the most innovative projects in biomedical research on rare genetic diseases is RD-Connect, a project financed by the European Community, which aims at developing new research tools. The project RD-Connect has set up a “Core Implementation Group” (CIG), a panel of experts whose task is to test and validate these tools before making them available to the community scientific. For the expertise acquired in recent years in developing scientific programs, including their clinical database and biobanking projects, Ring14 International has been invited to become a member of IGC (<http://rd-connect.eu/platform/registries/core-implementation-group/>) of RD-Connect.

Nuovo importante riconoscimento per Ring14 International nel stabilire partnership scientifiche internazionali sempre più significative. Tra i progetti più innovativi nella ricerca biomedica sulle malattie genetiche rare vi è RD-Connect, progetto finanziato dalla Comunità Europea e che si prefigge l'obiettivo di sviluppare nuovi strumenti da mettere a disposizione della ricerca. Il progetto RD-Connect si è dotato di un “Core Implementation Group” (CIG), ristretto pannello di esperti che ha il compito di testare e finalizzare gli strumenti che vengono di volta in volta sviluppati prima che possano diventare effettivamente fruibili dall'intera comunità scientifica. Per le competenze acquisite nel corso degli ultimi anni nello sviluppo programmi scientifici, così come di database clinici e progetti di biobanking, l'Associazione Ring14 International è stata invitata a diventare membro del CIG (<http://rd-connect.eu/platform/registries/core-implementation-group/>) di RD-Connect.

The figures

rking14
INTERNATIONAL
ONLUS

1.000,00
1.320,00
3.000,00
4.000,00
10.000,00

I nostri numeri

The figures / I nostri numeri

BALANCE ESTIMATE 2015 BILANCIO PREVENTIVO 2015

| <i>Expenses / Oneri</i> | <i>31-12-2015</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1) Expenses from ordinary operations / Da attività tipiche | |
| 1.1) Employees and collaborators <i>Compensi a dipendenti e collaboratori</i> | € 25.100 |
| 1.2) Fundraising expenses <i>Oneri per raccolta fondi</i> | € 500 |
| 1.3) General expenses <i>Spese generali</i> | € 23.320 |
| 1.4) Depreciation <i>Ammortamenti</i> | € 101 |
| 1.5) Other operating expenses <i>Oneri diversi di gestione</i> | € 329 |
| Total expenses from ordinary operations <i>Totale oneri da attività tipiche</i> | € 49.400 |
| 2) Financial expenses and balance sheet / Finanziari e patrimoniali | |
| 2.1) Charges on bank deposit <i>Oneri su depositi bancari</i> | € 100 |
| Total financial expenses and balance sheet <i>Totale oneri finanziari e patrimoniali</i> | € 100 |
| 3) Project expenses / Su progetto | |
| 3.1) Project expenses <i>Oneri su progetto</i> | € 59.000 |
| Total costs of project <i>Totale oneri su progetto</i> | € 59.000 |
| 4) Taxes for the year / Imposte dell'esercizio | |
| 4.1) Corporate income tax <i>IRAP</i> | € 0 |
| Total taxes <i>Totale imposte</i> | € 0 |
| Total charges <i>Totale oneri</i> | € 108.500 |
| Operating result <i>Risultato gestionale positivo</i> | € 5.000 |

| Incomes / Proventi | 31-12-2015 | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| 1) Income from typical operations / Da attività tipiche | | |
| 1.1) Membership fees <i>Quote associative</i> | € | 500 |
| 1.2) Tax deductible Contribution <i>Contributo 5x1000</i> | € | 0 |
| <i>Total expenses from ordinary operations</i> Totale proventi da attività tipiche | € | 500 |
| 2) Financial income and gains / Finanziari e patrimoniali | | |
| 2.1) Income from bank deposit <i>Proventi da depositi bancari</i> | € | 0 |
| <i>Total financial and balance sheet income</i> <i>Totale proventi finanziari e patrimoniali</i> | € | 0 |
| 3) Income from fundraising / Da raccolta fondi | | |
| 3.1) Private donations <i>Erogazioni liberali da privati</i> | € | 2.000 |
| 3.2) Private donations from companies <i>Erogazioni liberali da aziende</i> | € | 0 |
| Donations from organizations and foundations <i>Contributi di enti e fondazioni</i> | € | 0 |
| 3.3) Ring14 Italy 80.000 € + Ring14 USA 30.000 € | € | 110.000 |
| 3.4) Fair stalls and local initiatives <i>Bancarelle e iniziative locali</i> | € | 1.000 |
| <i>Total income from fundraising</i> <i>Totale proventi da raccolta fondi</i> | € | 113.000 |
| 4) Other incomes / Proventi diversi | | |
| 4.1) Other incomes <i>Proventi diversi</i> | € | 0 |
| 4.2) Extraordinary income <i>Proventi straordinari</i> | € | 0 |
| <i>Total income from ordinary operations</i> <i>Totale proventi da attività tipiche</i> | € | 0 |
| Total income Totale proventi | € | 113.500 |



CHAPTER 3
CAPITOLO 3

New *Ring14* chapters in the world

Each organization will have a seat on the International Ring14 Board, so they will not only govern their own national organization, but will have a voice in the international organization as well.

Ogni sede disporrà di un seggio presso il Consiglio di Ring14 International, in questo modo, oltre a guidare la propria organizzazione nazionale, avrà voce anche nell'organizzazione internazionale.

Ring14 International and its national organizations believe in fundraising for the collective good of the members.

Initiatives to support an individual child or family are strictly prohibited.

Ring14 International e le sue sedi nazionali credono nella raccolta fondi finalizzata al bene collettivo dei membri.

Iniziative di sostegno in favore di singoli bambini o famiglie non sono ammesse in alcun caso.



ring14
INTERNATIONAL
ONLUS



*Nuove sedi Ring14
nel mondo*



OPENING NEW RING14 CHAPTERS

APRIRE NUOVE SEDI RING14

Ring14 International is **one of the first international networks based on a rare disease** with legal headquarters in Italy and aims to become a development model for other associations in this sector.

The goal is to create a network of associations which share common goals and use similar operational instruments.

The challenge in achieving this goal is to take into consideration **local situations which are very different** in culture, language and personal skills of people. **In order not waste resources** and risk having poorly managed chapters, Ring14 International will be working towards focusing on shared principles and values and creating a clear and effective policy in which these principles and values are properly expressed.

New chapters will bring concrete and direct help to families with children suffering from chromosome 14 syndromes. In this way, we will also have the possibility of enlisting new families who until now have been unaware of our existence and involving and training doctors and specialists.

Researchers and scientists can take part in our international “Call for Grant,” access our genetic and clinical databases and participate in scientific workshops.

Our research, for example in the field of epilepsy and autism, **will bring benefits to other patients suffering from these same symptoms.**

Ring14 International è una delle prime reti internazionali sulle malattie rare con sede legale in Italia e si propone di diventare modello di sviluppo per altre realtà del settore. L'obiettivo è quello di creare un network di associazioni allineate a obiettivi comuni, che utilizzino strumenti di lavoro analoghi.

La sfida è nel raggiungere quest'obiettivo partendo da realtà locali molto diverse per cultura, lingua e competenze personali delle famiglie che le gestiscono. Per non disperdere energie e rischiare di avere sedi non allineate, Ring14 International dovrà lavorare per mettere a fuoco principi e valori condivisi e creare una policy chiara ed efficace.

Le nuove sedi porteranno aiuto concreto e diretto a tutte le famiglie con bambini affetti dalle sindromi del cromosoma 14. In questo modo avremo anche la possibilità di coinvolgere nuove famiglie che prima non conoscevano la nostra esistenza e formare medici e specialisti.

Ricercatori e scienziati potranno partecipare alle nostre “Call for Grant” internazionali, accedere alle nostre banche dati genetiche e cliniche e partecipare ai Workshop di formazione scientifica. Le nostre ricerche, per esempio nel campo di epilessia e autism, potranno portare benefici ad altri malati colpiti dagli stessi sintomi.



Offering information on our syndromes, linked to Ring14 International website, focused on fundraising.

Offrirà informazioni sulla sindrome del cromosoma 14 e sarà focalizzato sulla raccolta fondi. Il link al sito di Ring14 International per avere maggiori approfondimenti scientifici e medici.



A proposal of **Article of Association and balance form.**

Una proposta di statuto e di schema di bilancio.



A START-UP KIT OF WORKING TOOLS OFFERED BY RING14 INTERNATIONAL TO NEW CHAPTERS

lo Start-up Kit offerto da Ring14 International alle nuove sedi locali

Logo, literature and merchandising:

pamphlets, posters, jewels, biscuits... for publicizing and fundraising activities.

Logo, pieghevoli, poster, gioielli, biscotti... per divulgazione e attività di raccolta fondi.

Training by video tutorial on the principal activities, projects and topics.

Formazione tramite video tutorial sulle principali attività e progetti.



LOGO,
LITERATURE &
MERCHANDISING



REQUIREMENTS & NETWORK SUPPORT

REQUISITI E SUPPORTO DEL NETWORK

How to open new chapters? By stimulating and involving the most committed families in different countries.

What are the requirements in order to be included in Ring14 International? They have to share Ring14 International statute and accept policies. Moreover, they will have to:

- involve and support families of their country
- represent the association to their community
- organize fundraising activities.

Come aprire sedi in nuovi Paesi? Stimolando e coinvolgendo le famiglie.

Quali sono i principali requisiti per entrare nel network di Ring14 International? Essi avranno da condividere lo statuto ed accettare il regolamento interno deciso dal Consiglio Direttivo. Inoltre dovranno:

- coinvolgere e aiutare le famiglie nel loro paese
- rappresentare l'Associazione nel loro paese
- organizzare attività di raccolta fondi.



INVOLVEMENT AND RESPONSIBILITIES

PARTECIPAZIONE E RESPONSABILITÀ

The chapter **involvement and responsibilities** in the network are:

- To share/match Ring14 International goals and aims
- To present and represent Ring14 International in institutional and scientific fields raising awareness
- To prepare an annual budget including the support of Ring14 International activities
- To pay a % of the funds collected to Ring14 International as established year by year by the Board
- To organize fundraising
- To create a strong collaboration between families of their country by organizing meetings or activities together
- To participate in Ring14 meetings
- To develop/use a specific website and social media pages for their country
- To use pamphlets, posters and any useful printed material to promote Ring14
- To collect full data from families to share with Ring14 International database
- To become the reference for families in their country, support them, give them information, help them, collect their requests regarding our work and commit them to participate in our projects such as the collection of biological samples and clinical data.

Il coinvolgimento delle sedi nel network consiste in:

- *Condividere e uniformare lo statuto, gli obiettivi e gli intenti;*
- *Presentare e rappresentare Ring14 International in ambito istituzionale e scientifico aumentandone la conoscenza;*
- *Preparare un budget annuale che preveda il supporto alle attività di Ring14 International;*
- *Versare una % dei fondi raccolti a Ring14 International come stabilito annualmente dal Board;*
- *Creare una forte collaborazione tra le famiglie del proprio paese organizzando congressi e attività insieme;*
- *Partecipare alle riunioni di Ring14 International;*
- *Sviluppare e aggiornare il proprio sito web e le pagine sui principali social;*
- *Utilizzare cataloghi, poster e tutto il materiale promozionale per promuovere le attività;*
- *Raccogliere un data base completo dei dati delle famiglie del proprio paese da condividere con Ring14 International;*
- *Diventare il punto di riferimento per le famiglie del proprio paese supportandole, offrendo loro informazioni, aiutandole, raccogliendo le loro domande e necessità circa il lavoro da svolgere e coinvolgendole a partecipare ai nostri progetti di ricerca.*



THE PROJECTS OF THE NETWORK I PROGETTI DEL NETWORK

Biobank and Clinical DataBase: each chapter will collect biological (blood and skin) samples from families to be sent to the bio-bank that has agreed to collect and conserve them on behalf of Ring14 International. Each chapter will collect clinical data from families to be sent to Ring14 International's own clinical database. Up to now, the bio bank has collected 190 blood and 55 skin samples from patients and family members.

The bio-bank may decide to deliver biological samples to any accredited research centres. Likewise, Ring14 International will do the same with clinical data. We have collected complete data from 30 patients.

Biobanca e Data Base Clinico: ogni sede raccoglie dalle proprie famiglie campioni biologici (sangue e cute) da inviare alla biobanca che ha un accordo di raccolta e conservazione con Ring14 International.

Ogni sede raccoglie dalle proprie famiglie dati clinici da inviare a Ring14 International che li inserisce nel proprio data base clinico. Attualmente la bio banca raccoglie 190 campioni di sangue e 55 campioni di cute da pazienti e familiari

La Biobanca consegnerà i campioni biologici delle famiglie a tutti i centri di ricerca accreditati nel mondo per poterli studiare. Parimenti Ring14 International farà lo stesso con i dati clinici. Attualmente sono raccolti i dati completi di 30 pazienti.

Conferences and family holidays: for many years Ring14 has promoted opportunities for families from around the world to meet each other at International Scientific Convention. These occasions answer the need for members to get to know each other, feel accepted and not "different" or "strange," exchange information, emotions, difficulties, losses, successes and share moments of joy and serenity. Moreover it is also an opportunity to meet and talk to the (few) medical experts about syndromes of chromosome 14.

Congressi e Vacanze per famiglie: da anni Ring14 promuove momenti di incontro organizzati per le famiglie di tutto il mondo in occasione di Convention Scientifiche Internazionali, che obbediscono alla necessità di conoscersi, sentirsi accettati e non "diversi" o "rari", scambiare informazioni, emozioni, difficoltà, smarrimenti, successi, condividere momenti di allegria e serenità, ma anche avere l'opportunità di ascoltare e conoscere i (pochi) medici esperti sulle sindromi del cromosoma 14.

Centralized financing of scientific research

ring14
INTERNATIONAL
ONLUS



*Finanziamento
centralizzato della
ricerca scientifica*

Calls for international scientific research projects: Ring14 International annually funds clinical and genetic scientific projects in order to understand the pathogenesis of the chromosome 14 syndromes better and identify potential therapies. These funds, lasting one year, are managed through calls with specific objectives, which are published on our website and circulated through various means of communication. All proposed projects are evaluated and selected using the “peer review” system, or through the use of an international commission of scientists selected in order to avoid any possible conflict of interest. This ensures that only the most suitable projects will be selected for funding. The purpose of our short-term funding is to encourage and involve a greater number of new centers and laboratories in the hope that they will continue research in this field through other institutional channels.

Bandi internazionali per progetti di ricerca scientifica: Ring14 International finanzia annualmente progetti scientifici internazionali in campo clinico e genetico al fine di comprendere la patogenesi delle sindromi del Cromosoma 14 e individuare potenziali terapie. Tali finanziamenti vengono gestiti tramite bandi con obiettivi specifici, della durata di un anno, pubblicati sul sito dell'Associazione divulgati con vari mezzi di comunicazione. Tutti i progetti raccolti sono valutati e selezionati utilizzando il sistema del “peer review” (revisione dei pari), ovvero attraverso il ricorso ad una commissione internazionale di scienziati scelti evitando ogni possibile conflitto d'interesse. In questo modo solo i migliori saranno ammessi al finanziamento. Scopo di questi finanziamenti brevi è quello di sollecitare e coinvolgere sempre nuovi centri e laboratori stimolando in loro la volontà di proseguire poi attraverso anche i canali istituzionali.

Organization of International Workshops: The main goal of these events is to stimulate new ideas in research and treatments on the syndromes of chromosome 14. A highly selective group of international researchers are invited to our workshops. These include experts in the field of cytogenetics, molecular genetics and clinical practice and, in particular, epilepsy, with the aim of generating new and groundbreaking ideas and approaches. These scientists may not be current experts in Ring14 syndrome; however, their task is to discuss and suggest strategies to identify which genes on chromosome 14 may play a dominant role in the manifestations of the syndrome, the function of these genes and which mechanisms may be responsive to treatment.

Organizzazione di Workshop internazionali: L'obiettivo principale di questi eventi, è quello di stimolare sempre nuove idee e ricerche sulle sindromi del cromosoma 14. Al workshop è invitato un gruppo selezionato e ristretto di ricercatori internazionali di altissimo livello, esperti nel campo della citogenetica, della genetica molecolare, della clinica e in particolare dell'epilessia, con l'obiettivo di generare idee e nuovi approcci seminali. Questi scienziati possono anche non essere esperti della sindrome Ring14, il loro compito, infatti, è quello di discutere e suggerire strategie per identificare i geni sul cromosoma 14 che giocano un ruolo dominante nelle manifestazioni della sindrome, la funzione di questi geni, i loro meccanismi che potrebbero essere suscettibili di trattamento.

LOCAL CHAPTERS % CONTRIBUTION



+ DIRECT FUNDRAISING

100%



RESEARCH PROJECTS IN DETAIL I PROGETTI DI RICERCA IN DETTAGLIO

1 • ANALYSIS OF GENE EXPRESSION IN SYNDROMES OF CHROMOSOME 14

Analisi dell'espressione genica nelle sindrome del cromosoma 14

Project leader: **Nancy Spinner** - Host Institute: Children's Hospital of Philadelphia at The Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania USA - Duration 2 years - Start-up date October 2012 - Amount financed 116.000 Euro - Current Status: Renewed on 2015.

The laboratory of Dr. Nancy Spinner at Children's Hospital of Philadelphia has been studying Ring chromosomes since 2006 and is working to verify the hypothesis that the ring structure alters the expression of genes. Comparison between normal cell lines and those containing rings will help reveal their differences and explain how these relate to epileptic seizures. The hope is that discovery of the underlying seizure mechanism associated with ring chromosome can lead to a cure.

Responsabile della Ricerca : Nancy Spinner - Ente ospitante : The Children's Hospital of Philadelphia at The Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania USA - Durata 2 anni - Data di inizio Ottobre 2012 - Importo finanziato € 116.000 - Stato :Progetto rinnovato.

Il laboratorio della Dott.ssa Nancy Spinner al Children's Hospital di Philadelphia studia i cromosomi ad anello dal 2006 e sta lavorando per verificare l'ipotesi che sia la struttura ad anello ad alterare l'espressione dei geni. Il confronto tra le linee cellulari normali e quelle che contengono l'anello permetterà di scoprire le differenze e auspicabilmente di identificare in queste differenze le cause degli attacchi epilettici. La speranza è che la scoperta del meccanismo alla base degli attacchi epilettici associati al cromosoma ad anello possa portare alla cura.

2 • CREATION OF A LABORATORY MODEL WITH CHROMOSOME 14 SYNDROMES TO BETTER UNDERSTAND THE HUMAN SYNDROME

Creazione del modello di laboratorio con sindromi del cromosoma 14 per meglio capire la sindrome umana

Project leader : **Yann Hervault** - Host Institution: Institute Clinique de la Souris, Institute of Genetic and Molecular and Cellular Biologic IGBMC, INSERM U964, CNRS, University of Strasbourg (France) - Duration 2 years - Star-up date August 2012 - Budget € 93.000 (co-financed at 50% by Ring14) - Status: Ongoing .

The research objective is to build an experimental mouse model to be used in the laboratory to study the altered molecular mechanisms in the syndromes linked to chromosome 14 and come to understand why and how they trigger symptoms such as epilepsy and behavioral and cognitive disorders.

Responsabile della Ricerca : Yann Hervault - Ente ospitante: Director Institut Clinique de la Souris, Institut de Génétique Biologie Moléculaire et Cellulaire IGBMC, INSERM U964, CNRS, Université de Strasbourg UMR7104 - Durata 2 anni - Data di inizio Agosto 2012 - Importo finanziato € 93.000 (cofinanziato 50% da Ring14) - Stato: Progetto attivo.

L'obiettivo della ricerca è quello di costruire un modello sperimentale da utilizzare in laboratorio per studiare i meccanismi molecolari alterati nelle sindromi legate al cromosoma 14 ed arrivare a capire perché si scatenano sintomi quali epilessia e disturbi comportamentali e cognitivi.

3 • RING14 SYNDROME: TOWARDS A DETAILED CORRELATION BETWEEN GENOTYPE AND PHENOTYPE

Sindrome Ring14: verso una dettagliata correlazione fra genotipo e fenotipo

Project leader: **Orsetta Zuffardi** - Host Institution: Institute of Medical Genetics, University of Pavia (Italy) - Duration 2 years - Start-up date October 2013 - Budget: The project is funded entirely by Telethon (www.telethon.it) - Status: Ongoing
The project starts from the assumption that epilepsy, the most serious and intractable phenomenon in patients with Ring14 Syndrome, is due to the loss of end parts of the chromosome. Through a study of molecular genetics, patients with different abnormalities on chromosome 14 will be compared. Hopefully, the region of chromosome 14 whose absence causes the outbreak of the symptoms will be identified. In a second phase of the project, starting with IPS cells, or neuronal cells, neurons will be obtained on which to test new drugs in the laboratory.

Responsabile della Ricerca :Orsetta Zuffardi - Ente ospitante : Istituto di Genetica Medica presso l'Università di Pavia - Durata 2 anni - Data d'inizio Ottobre 2013 - Importo finanziato : Il progetto è finanziato interamente dal Telethon (www.telethon.it) - Stato : Progetto in corso.

Il progetto parte dall'ipotesi che l'epilessia, il fenomeno più grave ed intrattabile nei pazienti con la Sindrome Ring14, sia dovuta a perdita di parti del cromosoma stesso alle sue estremità. Attraverso uno studio di genetica molecolare, verranno messi a confronto pazienti con alterazioni del cromosoma 14 di dimensioni diverse e si identificherà, auspicabilmente, la regione del cromosoma 14 la cui assenza determina lo scatenarsi della malattia. In una seconda fase del progetto, partendo dalle cellule IPS, ovvero cellule neuronali dei pazienti, si otterranno neuroni su cui provare in laboratorio nuovi farmaci.

4 • BIOBANK AND CLINICAL DATA BASE

Biobanca e Data Base Clinico

Biobanks are authorized centers that preserve genetic material of patients and make it available to researchers around the world. In December 2009, Ring14 Italy stipulated an agreement with the **Telethon Genetic Biobank Network** for the collection of blood and skin samples of their patients and their families. This Biobank contains more than 300 biological samples available to the international scientific community. Ring14 also runs a database of clinical data which is collected from children which is useful to understand which symptoms are related to these syndromes, in order to stimulate and develop translational research.

Le biobanche sono centri abilitati a conservare il materiale genetico dei pazienti e renderlo disponibile ai ricercatori di tutto il mondo. Nel dicembre del 2009 l'Associazione Ring14 Italia Onlus (prima associazione in Italia) ha stipulato un accordo con il Telethon Genetic Biobank Network per la presa in custodia dei campioni di sangue e di cute dei propri pazienti e dei familiari: questa collezione contiene più di 300 campioni biologici a disposizione della comunità scientifica internazionale.

Ring14 è inoltre proprietaria di un data base in cui sono raccolti i dati clinici dei bambini utili a capire quali sintomi sono legati a queste sindromi, al fine di stimolare e sviluppare la ricerca trasazionale.

5 • LANGUAGE DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH CHROMOSOME 14 ABERRATIONS

Sviluppo del linguaggio in bambini con aberrazioni del cromosoma 14

Project leader: **Laura Zampini** - Host Institution: Dept. of Psychology, Bicocca University, Milan (Italy) - Duration 8 years - Start-up year 2007 - Budget € 50.000 (wholly financed by Ring14 Italy) - Status Ongoing

The project aims to describe the linguistic abilities of children with these syndromes and has already led to some interesting results showing that children lacking a greater amount of genetic material do not necessarily have a more compromised development. Instead, those with autistic traits have a less favorable outcome for language and psychomotor development. These results emphasize the importance of early detection of the presence of autistic traits in order to strengthen as much as possible communication skills.

*Responsabile della Ricerca : **Laura Zampini** - Ente ospitante : Dip. di Psicologia dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca - Durata 8 anni - Data di inizio 2007 - Importo finanziato € 50.000 (interamente finanziato da Ring14 Italia) - Stato : Progetto in corso.*

Il progetto ha l'obiettivo di descrivere le caratteristiche linguistiche di bambini affetti da queste sindromi per offrire alle famiglie una prospettiva terapeutica adeguata. Ha già condotto a risultati interessanti: è emerso che i bambini, ai quali manca una maggiore quantità di materiale genetico, non hanno necessariamente uno sviluppo più compromesso. Quelli che presentano tratti autistici invece hanno un esito più sfavorevole nello sviluppo linguistico e psicomotorio. Il risultato sottolinea l'importanza di una rilevazione precoce della presenza di tratti autistici per potenziare il più possibile le singole abilità comunicative.

6 • PRODUCTION OF STABLE AND INDUCIBLE (iPSC) CELL MODELS OF THE RING14 SYNDROME

Produzione di modelli cellulari stabili e inducibili (iPSC) della Sindrome Ring14

Project leader : **Anthony Wynshaw-Boris** - Host Institution: Case Western Reserve University, Cleveland (USA) - Duration 1 year - Start-up date November 2015 - Budget € 50.000 - Status Ongoing.

To further study the pathophysiology of genetic diseases such as Ring14 Syndrome and understand the underlying mechanisms, it is necessary to obtain efficient and stable "model" systems. One of the most frequently used today are the iPSCs (induced pluripotent stem cells). The procedure to obtain iPSC starts with progenitor stem cells ("undifferentiated"), which will be developed artificially into different cell types (e.g. muscle cells, neuronal cells, blood cells, etc.).

The biggest obstacle today concerning the production of stable iPSCs for diseases caused by the presence of ring chromosomes is that circular chromosomes are always lost during the production of iPSCs. The loss of ring chromosomes in iPSC from cells derived from patients has been also recently confirmed specifically in the Ring14 syndrome. This project proposes to use a genetic engineering approach known as genome editing, in which it will be possible to insert on the ends of the 14th chromosome in human iPSCs an inducible gene sequence. In other words, it will be able to generate "on command" ring structures.

Researchers at Case Western University of Cleveland have already applied this technology with considerable success to other diseases and will use it now for the Ring14 syndrome. They should be able to produce cells that will become a reliable model for the various abnormalities of chromosome 14. In fact, this project should produce stable cells with a ring structure and/or chromosomal deletions on chromosome 14. It is important to note that once these specific iPSC for Ring14 are produced, they will be made available to other researchers who may request them, providing a further boost to the advancement of research in the development of new protocols and applications for those afflicted by the syndrome of Ring14.

*Responsabile della Ricerca : **Anthony Wynshaw-Boris** - Ente ospitante : Case Western Reserve University, Cleveland (USA) - Durata 1 anno - Data di inizio Novembre 2015 - Importo finanziato € 50.000 - Stato: Progetto in corso*

Per poter studiare in maniera sempre più approfondita la fisiopatologia di malattie genetiche come la sindrome Ring14 e capirne i meccanismi alla base è necessario poter disporre di sistemi "modello" efficienti e stabili. Uno dei sistemi più utilizzati ad oggi sono come le cellule iPSC (Cellule Staminali Pluripotenti indotte): si tratta di partire da cellule staminali progenitrici ("bambine") che, opportunamente trattate in laboratorio, sono in grado di trasformarsi in diverse altri tipi di cellule (es. cellule muscolari, neuronali, ematiche, etc.).

L'ostacolo ad oggi più importante per la produzione di iPSC stabili per malattie causate dalla presenza di cromosomi ad anello è che i cromosomi circolari vengono sempre persi durante la programmazione di cellule ad iPSC. La perdita dei cromosomi ad anello nelle iPSC è stata anche recentemente confermata proprio nella sindrome Ring14 partendo da cellule derivate da pazienti affetti.

In questo progetto si propone di utilizzare un approccio di ingegnerizzazione genetica, conosciuto come genome editing, con cui sarà possibile inserire alle estremità del cromosoma 14 in iPSC umane una sequenza genica inducibile, cioè che sarà in grado di rispondere "su comando" per generare i cromosomi ad anello.

I ricercatori dell'Università della Case Western di Cleveland hanno già applicato con notevoli successi questa tecnologia ad altre malattie e sono pronti ad utilizzarla adesso in favore della Sindrome Ring14. Si otterranno quindi cellule che diventeranno un modello affidabile per le diverse anomalie a carico del cromosoma 14, infatti si potranno ottenere in modo stabile sia cellule che portino solo il Ring14 oppure con la simultanea presenza di ulteriori delezioni cromosomiche. E' importante evidenziare che una volta che queste iPSC specifiche per la Ring14 verranno validate, saranno anche messe a disposizione di tutti gli altri ricercatori al mondo che ne faranno richiesta, fornendo un ulteriore impulso all'avanzamento della ricerca per lo sviluppo di nuovi protocolli e applicazioni per chi è affetto dalla Sindrome Ring14.

8 • ANALYSIS OF RING14 CHROMOSOME IN HUMAN NEURONAL TISSUES

Analisi dei Cromosomi 14 ad anello in tessuti neuronali umani

Granted researcher: **Nancy B. Spinner** - Host Institution: University of Pennsylvania, Philadelphia (USA) - **Duration:** 1 year (2015)

Ring14 Syndrome is a debilitating disease that causes drug-resistant epilepsy, severe intellectual disability (IQ <70) and developmental delay. No study to date has focused on aspects of cellular neuropathology of Ring14 syndrome, mainly due to the lack of appropriate models. We know that neuronal cells with Ring14 have reduced proliferative capacity (i.e. they are not able to give rise to a sufficient number of "offspring" cells). They also have decreased efficiency, which could be the main cause of microcephaly and seizures in patients suffering from this devastating genetic disease.

In order to study the neural aspects of Ring14 Syndrome, Dr. Spinner and her collaborators at the University of Pennsylvania intend to use iPSCs (induced pluripotent stem cells) obtained from cells derived directly from patients. To overcome the problem of instability of iPSCs that carry genetic alterations such as a circular chromosome, the researchers intend to transform iPSCs obtained from patients into differentiated neuronal cells. The resulting iPSCs differentiated into mature neurons will be able to steadily maintain circular chromosomes and will be used to set up more complex 3D neural structures able to faithfully mimic mechanisms similar to human brain cells.

These neural models will be subjected to investigation using sophisticated genomic technologies in order to identify those changes in gene products ("gene expression and epigenetic") that contribute to major neuro-pathophysiology complications of the Ring14 syndrome. These variants, once identified, may be the targets on which to develop specific therapeutic approaches to alleviate the symptomatology of Ring14. In addition, these findings could be applied to other diseases with ring chromosomes.

Ricercatrice finanziata: *Spinner Nancy B.* - Ente: *University of Pennsylvania, Philadelphia (USA)* - Durata: *1 anno (2015)*

La Sindrome Ring14 è una malattia debilitante che provoca epilessia farmaco-resistente, grave disabilità intellettiva (QI <70) e ritardo dello sviluppo. Nessuno studio fino ad ora si è concentrato sugli aspetti di neuropatologia cellulare nella Ring14 e questo principalmente a causa della mancanza di appropriati modelli di studio. Sappiamo infatti che cellule neuronali con il Ring14 hanno una ridotta capacità proliferativa, non sono cioè in grado di dare origine a un numero sufficiente di cellule "figlie", e una diminuita efficienza, che potrebbe essere la principale causa della microcefalia e delle convulsioni nei pazienti affetti da questa sindrome genetica.

Per studiare gli aspetti neuronali nella Sindrome Ring14, la Dr.ssa Spinner e i suoi collaboratori dell'Università della Pennsylvania intendono avvalersi di iPSC (Cellule Staminali Pluripotenti indotte) ottenute a partire da cellule prelevate direttamente da pazienti affetti. Per superare il problema dell'instabilità delle iPSC che portano un'alterazione genetica (come potrebbe essere appunto un cromosoma circolare), i ricercatori intendono trasformare le iPSC ottenute dai pazienti in cellule nervose differenziate, cioè già "mature". Cellule iPSC differenziate in neuroni maturi sono in grado di mantenere stabilmente il

cromosoma circolare e verranno utilizzate per allestire strutture nervose 3D più complesse in grado di mimare fedelmente i meccanismi all'interno dei tessuti cerebrali umani.

Questi modelli neuronali verranno sottoposti ad indagini con sofisticate tecnologie di genomica al fine di individuare quelle variazioni nei prodotti genici ("espressione genica ed epigenetica") che contribuiscono alle principali complicanze neuro-fisiopatologiche della sindrome Ring14. Una volta caratterizzate, tali varianti potranno essere i bersagli su cui sviluppare approcci terapeutici mirati ad alleviare la sintomatologia nella Ring14 e, più in generale, anche in altre malattie dovute a cromosomi ad anello.

INTERNATIONAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI

2015 - Journal of Genetic Disorders & Genetic Reports

"Ring14 International: Development of a National - Based Patient Association towards a Global Network Initiative to Fight a Chromosomal Disorder". Stefania Azzali, Yssa DeWoody, Berardo Rinaldi and Marco Crimi.

2014 - Clinical Linguistics & Phonetics

"Developing with ring 14 syndrome: a survey in different countries". Laura Zampini, Paola Zanchi and Laura D'Odorico.

2013 - Epilepsia

"Epilepsy in ring 14 syndrome: a clinical and EEG study of 22 patients". Simona Giovannini, Lucia Marangio, Carlo Fusco, Angela Scarano, Daniele Frattini, Elvio Della Giustina, Marcella Zollino, Giovanni Neri and Giuseppe Gobbi.

2012 - Clinical Linguistics & Phonetics

"Linguistic and psychomotor development in children with chromosome 14 deletions". Laura Zampini, Laura D'Odorico, Paola Zanchi, Marcella Zollino and Giovanni Neri.

2012 - European Journal of Medical Genetics

"The ring 14 syndrome". Marcella Zollino, Emanuela Ponzi, Giuseppe Gobbi and Giovanni Neri.

2010 - Epileptic Disorder

"Partial epilepsy complicated by convulsive and nonconvulsive episodes of status epilepticus in a patient with ring chromosome 14 syndrome". Simona Giovannini, Daniele Frattini, Angela Scarano, Carlo Fusco, Gianna Bertani, Elvio Della Giustina, Paola Martinelli, Daniela Orteschi, Marcella Zollino, Giovanni Neri and Giuseppe Gobbi.

2009 - American Journal of Medical Genetics.

"The ring 14 syndrome: clinical and molecular definition". Marcella Zollino, Laura Semnara, Daniela Orteschi, Giuseppe Gobbi, Simona Giovannini, Elvio Della Giustina, Daniele Frattini, Angela Scarano and Giovanni Neri.

To review the articles visit our website www.ring14.org





Please help us Per favore aiutaci

*We can achieve all our goals thanks to the support of people who believe in us.
Possiamo raggiungere i nostri obiettivi grazie al sostegno delle persone che credono in noi.*

HOW TO MAKE A DONATION / COME DONARE

- by bank or money transfer / tramite bonifico bancario

(IN €)

UNICREDIT - IBAN: **IT 24 N 02008 12827 000103554106**
SWIFT CODE: **UNCRITM157V**

(IN \$)

UNICREDIT - IBAN: **IT74W0200812827000103711673**
SWIFT CODE: **UNCRITM157V**

- by credit card: go to our website www.ring14.org and click on "Donate Now"
- *con carta di credito dal nostro sito www.ring14.org cliccando su "Dona Ora"*

Ring14 International Onlus • tax code number: 97696420153 • legal headquarters: Via Santa Maria alla Porta, 2 - 20123 Milano - Italy • operational headquarters: Via Lusenti 1/1 - 42121 Reggio Emilia - Italy • phone/fax: +39 (0) 522 421037 • info@ring14.org • www.ring14.org

seguici su:
follow us on:

