



## LA RICERCA GENETICA: A COLLOQUIO CON ANTONIO BALDINI

*Il Professore Antonio Baldini è un medico che dal 1991 fa ricerca di laboratorio sulla Sindrome da delezione del cromosoma 22. Per primo ha usato il metodo FISH nella diagnosi della sindrome e ne ha individuato il gene responsabile, chiamato Tbx1. Ci onora con la sua appartenenza al nostro Comitato Tecnico Scientifico. Ha cortesemente accettato di concederci un'intervista presso l'IGB del CNR di Napoli, che attualmente dirige.*

### Ci può descrivere la sua ricerca su questa sindrome?

La nostra è soprattutto una ricerca di base, di laboratorio. Utilizziamo modelli animali della malattia per identificare i meccanismi più intimi, molecolari, che sottendono i vari sintomi della sindrome. Una volta identificati questi meccanismi, potenzialmente abbiamo una via per intervenire sui sintomi. Naturalmente per ora si tratta di interventi su animali che solo a distanza di anni ci aiuteranno anche per il trattamento della malattia.

### Di quali animali si tratta?

Topi. Il topo è l'unico mammifero che noi possiamo modificare geneticamente. Esiste una tecnologia per modificare i geni dei topi o di organismi inferiori, per esempio del moscerino della frutta; il topo è l'organismo più vicino a noi che può essere modificato. Nel topo possiamo ricreare le stesse mutazioni, le stesse modificazioni geniche che si ritrovano nelle malattie genetiche umane. È una tecnica usata nella ricerca sulle malattie genetiche in generale, non specifica dello studio di questa malattia: il topo risponde alle mutazioni geniche in maniera "simile" - naturalmente è un'approssimazione - al paziente.

### Se si può indurre la variazione genica, non si può fare l'inverso? È possibile correggere il difetto genetico?

Il difetto genico di per sé non potrà essere corretto. Si può fare nel topo, ma nell'uomo non è eticamente accettabile, perché se interveniamo sui geni è possibile che poi quelle modifiche ai geni possano essere trasmesse alla progenie. Quello a cui puntiamo - non solo noi, ma in generale quelli che studiano le malattie genetiche complesse come questa - è correggere le conseguenze della mutazione genica. È per questo che è importante capire esattamente dal punto di vista molecolare per quali motivi quel difetto genico genera dei problemi di salute, in questo caso per esempio dai difetti cardiaci ai problemi comportamentali e psichiatrici. Una volta compreso quel meccanismo si può intervenire; non geneticamente, ma con un farmaco, per esempio, che vada ad interferire con quei meccanismi, a prevenirli o a modificarli. La direzione di questo tipo di ricerca è correggere le conseguenze o prevenire le conseguenze di un difetto genetico. L'idea di creare un modello animale modificato nasce proprio dalla necessità di usarlo per poter correggere i sintomi.

### Ci parla di Tbx1?

Tbx1 è un gene. Gli uomini hanno circa 30.000 geni. Tbx1 è uno di questi. È un gene che codifica l'informazione per sintetizzare una particolare proteina. La proteina codificata da Tbx1, anch'essa chiamata con lo stesso nome, Tbx1, è una molecola la cui funzione è quella di controllare altri geni. Questa molecola ha il compito di regolare molte

componenti e funzioni della cellula. Nei pazienti affetti da delezione del 22 c'è una sola copia di questo gene, mentre normalmente ce ne sono due e quindi c'è una riduzione della quantità del suo prodotto, cioè della proteina. La proteina Tbx1 ha la funzione di controllare la proliferazione delle cellule; ciò significa che un deficit della proteina provoca un rallentamento nella divisione delle cellule. Per esempio, si può dire che alcuni difetti cardiaci tipici della sindrome sono da attribuire al fatto che una parte del cuore "non cresce abbastanza". Si può pensare di ovviare a questo problema spingendo la copia esistente del gene Tbx1 a lavorare per due, funzionando di più rispetto alla norma, producendo più proteina e sostituendo la funzione della copia mancante.

Oggi sappiamo che Tbx1 è un gene importante per la malattia per il seguente motivo: mentre la stragrande maggioranza dei pazienti ha una delezione che comprende tanti geni, non solo Tbx1, alcuni, pochi, pazienti non hanno questa delezione ma hanno una mutazione, cioè una modifica, un'anomalia soltanto di quel gene. Questi pazienti che hanno modificato soltanto il gene Tbx1 hanno un fenotipo, cioè una presentazione clinica, quasi identica ai quelli che hanno la delezione di tutta la regione. Siccome la malattia è quasi identica e l'unica cosa in comune, geneticamente, è la mancanza o la perdita di funzione di Tbx1, possiamo dedurre che questo gene ha un'importanza dominante rispetto agli altri che sono eliminati nella delezione.

SEGUE A PAG. 2



Grandi voli in vista? Prenotali su [www.flyonair.it](http://www.flyonair.it)

Voli diretti da Pescara per:

Parigi, Monaco (Germania), Bruxelles (Charleroi), Creta, Spalato, Bucarest, L'viv e Kiev.

Per informazioni e prenotazioni telefona all'899.199.022 o collegati su [www.flyonair.it](http://www.flyonair.it)  
Voli operati da: EuroAir, Ukraine International, Hamburg International.

onair

## news

## ASSOCIAZIONE

UN MATRIMONIO  
CON QUALCOSA DI...SPECIALE

Ringraziamo gli sposi Laura Perilli e Matteo Bergamini per aver voluto condividere la gioia del loro "giorno più bello" con tutti noi. Laura e Matteo, infatti, hanno devoluto ad Aidel 22 la somma che avrebbero speso per l'acquisto delle bomboniere, facendo dono ai loro invitati di un fiore di carta con una piccola pergamena che illustrava la nostra associazione.

*Grazie ragazzi, e tanti, tanti auguri!!*



## NOVITÀ SULLA LEGGE 104/1992

E' stato approvato dalla Camera dei deputati un emendamento riguardante la materia dei permessi riconosciuti dalla legge n. 104 del 1992 per i soggetti portatori di handicap grave. La norma propone "una nuova individuazione rispetto alla disciplina vigente delle categorie dei soggetti legittimati alla fruizione dei permessi". Viene infatti previsto espressamente che essi spettano anche al coniuge della persona con handicap grave; inoltre, sono riconosciuti ai parenti o affini entro il secondo grado, salvo che il coniuge o il genitore della persona con handicap grave manchino, siano deceduti o invalidi o siano maggiori di 65 anni, nel qual caso spettano ai parenti o affini entro il terzo grado. Il diritto a fruire di tre giorni di permesso mensile retribuito coperto da contribuzione figurativa, anche in maniera continuativa non può essere riconosciuto a più di un lavoratore dipendente per l'assistenza alla stessa persona con handicap in situazione di gravità. Per l'assistenza allo stesso figlio con handicap in situazione di gravità, il diritto è riconosciuto ad entrambi i genitori, anche adottivi, che possono fruirne alternativamente. Disciplinata anche la previsione secondo cui il lavoratore dipendente che assiste una persona con handicap ha diritto di scegliere, ove possibile, la sede di lavoro più vicina alla persona da assistere.

È prevista inoltre l'introduzione di una sanzione a carico del lavoratore per il caso in cui dagli accertamenti effettuati emerga che questi è privo dei requisiti di legittimazione per la fruizione dei permessi (la sanzione consiste in particolare nella decadenza dalle agevolazioni, ferma restando l'eventuale responsabilità di-

## news

## MONDO

SANITÀ, TROVATA INTESA  
SUI LIVELLI ESSENZIALI  
DI ASSISTENZA

Non c'è ancora la firma, ma per il sottosegretario alla Salute Ferruccio Fazio è stata trovata un'intesa di massima sui nuovi LEA (i livelli essenziali di assistenza): sono state inserite anche le prestazioni gratuite per il vaccino contro il tumore al collo dell'utero (Hpv), contro le **malattie rare** e per il parto indolore. Eliminate 54 prestazioni "obsolete"

MALATTIE RARE: AL VIA LA  
CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE  
"INSIEME PER NON ESSERE RARI"

Agevolare il dialogo tra gli attori che compongono il quadro sanitario delle malattie rare e dei farmaci "orfani" attraverso la condivisione delle informazioni. E' questo l'obiettivo della campagna di comunicazione sulle malattie rare e i farmaci orfani: "INSIEME PER NON ESSERE RARI", promossa da SANITA'news e dall'Istituto Superiore di Sanità, presentata al Senato nel corso del Convegno: "Malattie rare e farmaci orfani. La difficoltà di coniugare bisogno assistenziale e scarsità di risorse". La campagna, che si svolgerà dal 1 dicembre 2008 al 1 dicembre 2009, mira a rafforzare la comunicazione fra pazienti, associazioni, centri di ricerca e istituzioni sfruttando le potenzialità offerte dal web.

## 5 PER MILLE

Finalmente! Sono arrivati i fondi attribuiti dai contribuenti ad Aidel 22 con le dichiarazioni 2006 (redditi 2005). La Legge 6 agosto 2008, n. 133, all'art. 63 bis, conferma la possibilità per i contribuenti di destinare nelle dichiarazioni 2009 (redditi 2008) il 5 per mille dell'imposta dovuta alle ONLUS; inoltre dispone che "L'autorizzazione di spesa di cui all'articolo 3, comma 8, della legge 24 dicembre 2007, n. 244, è integrata di 20 milioni di euro per l'anno 2010".

disciplinare)". Compresa anche "l'istituzione di una banca dati presso il Dipartimento della Funzione pubblica, che raccolga i dati comunicati dalle pubbliche amministrazioni relativi ai permessi fruiti dai pubblici dipendenti; le finalità della banca dati sono quelle di monitoraggio e controllo della fruizione dei permessi nel settore pubblico

**Alessandra Sarazani**

## CONSIGLIO DIRETTIVO AIDEL22

**Presidente:** Giulietta Angelelli Cafiero

**Segretario:** Alberto Gullino

**Tesoriere:** Maria Duma

**Vice-segretario:** Carla Sponticcia

**Consiglieri:** Rosa Alba Coppola,

Alberto Da Vià, Valeria Ferrario,

Amyel Loy, Alessandra Sarazani,

## SEDI REGIONALI AIDEL22

**ABRUZZO:** Genny Seta

abruzzo@aidel22.it • cell: 333/3646840

**CAMPANIA:** Elena Palumbo

campania@aidel22.it • cell:331/3397239

**EMILIA ROMAGNA:** Lucia Salerno

emiliaromagna@aidel22.it

tel: 051/6149797

**LAZIO:** Maria Duma

lazio@aidel22.it • cell: 338/6697067

**LIGURIA:** Fausto Merlo

liguria@aidel22.it • cell: 347/7545015

**LOMBARDIA:** Valeria Ferrario

lombardia@aidel22.it • cell: 338/5207093

**MARCHE:** Federica Carere

marche@aidel22.it • cell: 333/7896885

**PIEMONTE:** Mauro De Leonardi

piemonte@aidel22.it • cell: 339/6630607

**PUGLIA:** Vincenzo Mignozzi

puglia@aidel22.it

**SICILIA:** Alberto Gullino

sicilia@aidel22.it • tel: 090/774988

**TOSCANA:** Sabrina Gambinossi

toscana@aidel22.it • cell: 349/7157383

**VENETO:** Marco Santi

veneto@aidel22.it • cell: 347/1069994

## ISCRIVETEVI ALL' AIDEL22

- Come Socio ordinario (pazienti, genitori, fratelli, sorelle, tutori di persone con sindrome da delezione cromosoma 22).

*La quota associativa è di € 50,00 (di cui € 10,00 di quota annuale e € 40,00 di contributo annuale)*

- Come Socio sostenitore (persona fisica o giuridica che intenda contribuire al perseguimento degli scopi dell'Associazione) *La quota annuale di € 10,00. Per libera scelta, il socio sostenitore potrà versare anche un contributo volontario*

## Sede legale e amministrativa:

Via Carlo Mirabello, 19 - 00195 Roma  
Tel. e Fax: 06/37514488 - Cell. 348/6715251  
e-mail: associazione\_aidel22@yahoo.it

www.aidel22.it

conto corrente postale n° 38084521

ABI: 7601 CAB: 03200 - C.F. 97282430582

CONTINUA DA PAG. 1

### **Tbx1 interviene in altre malattie o solo nella sindrome del 22?**

Che noi sappiamo, solo nella sindrome da delezione del 22.

### **La grande variabilità dei sintomi di questa sindrome potrebbe far pensare che ciascuno dei geni coinvolti corrisponda ad un gruppo di sintomi. È così?**

La situazione è un po' più complessa. Bisogna distinguere il difetto genetico dalla presentazione clinica. Il difetto genetico è quasi sempre lo stesso. Il 90% dei pazienti diagnosticati con Sindrome Velocardiofaciale o Sindrome di DiGeorge - o i vari nomi che sono stati storicamente usati per questa malattia - ha esattamente la stessa mutazione genetica, cioè la delezione. Questo è molto strano, tuttora è una cosa che ci lascia un po' perplessi. Perché succede questo? La risposta non l'abbiamo, possiamo solo fare delle ipotesi. Di nuovo i risultati vengono dall'uso del modello animale. Parlavo di due copie del gene Tbx1 nella situazione normale; se ne togliamo una si riduce la quantità della proteina. Gli altri geni che sono a valle di Tbx1 - noi diciamo che Tbx1, che regola gli altri geni, è il vertice di una piramide - vengono regolati in maniera anomala, perché c'è una quantità inferiore di Tbx1. Sono questi geni a valle che alla fine producono un sintomo.

Però in un sistema biologico queste cose non succedono in bianco e nero. È possibile che un gene - chiamiamolo gene x - che è controllato da Tbx1, in alcuni pazienti può essere regolato in maniera migliore che in altri. Noi pensiamo che questo sia per lo più dovuto al caso, alla risposta individuale, ma è anche possibile che in alcuni individui questi geni abbiano delle piccole varianti che possono modificare la loro risposta a Tbx1 o la loro funzione. Quindi il risultato finale, che è il complesso delle manifestazioni cliniche di un paziente, può essere molto diverso da un paziente all'altro.

### **Che cosa significa "ingegneria cromosomica"?**

Si tratta della tecnologia che consente di creare modelli animali di malattie causate da anomalie cromosomiche (come per esempio le delezioni), "tagliando" un pezzo di cromosoma nel topo, per ottenere un animale affetto da delezione 22. È una tecnica usata da circa dieci anni.

### **Ci può raccontare il percorso che l'ha portata ad occuparsi della sindrome e la storia della sua attività di ricerca in questo campo?**

Già da studente ero affascinato dalle modificazioni cromosomiche responsabili di malattie genetiche come la sindrome di Down. Nel 1990 ho lavorato alla Yale University in uno dei laboratori che ha inventato il metodo FISH. Intorno al 1992, presso il Baylor College of Medicine di Houston, applicammo questo metodo per la prima volta per la diagnosi della sindrome da delezione del 22. La sindrome di DiGeorge, o Velocardiofaciale allora era considerata una malattia molto rara. Il mio laboratorio lavorava in stretto contatto con la locale cardiologia pediatrica, che seguiva un gran numero di piccoli pazienti con cardiopatie congenite. Si scoprì poi che la delezione del 22 non è molto rara, e che certi difetti cardiaci sono causati, per la maggior parte, da questa delezione. È il caso, per esempio, di un tipo particolare di arco aortico interrotto. Per la prima volta applicammo alla diagnosi di questa sindrome il metodo FISH, che precedentemente veniva usato soltanto sperimentalmente nell'individuazione di alcuni tumori.

### **Quindi avete trovato il modo per diagnosticare con certezza la sindrome?**

Sì. A questo punto c'è un passaggio importante: si passa dallo studio dei pazienti al modello animale, con tutto quello che comporta in termini di possibilità di ricerca e sperimentazione.

Questa fase della ricerca parte da un interrogativo: tutti i pazienti hanno la stessa delezione, ma quale dei geni deleti è importante? È impossibile per una singola équipe di genetisti studiare tutti i geni implicati nella sindrome perché costituirebbe una mole di lavoro eccessiva. Di qui la decisione di spostare l'oggetto della ricerca dall'uomo al topo. È possibile, con l'ingegneria cromosomica, ingegnerizzare la delezione del cromosoma 22 in topi da laboratorio. Decidemmo di usare questa tecnica nel 1997, grazie anche alla circostanza che nel laboratorio contiguo a quello dove lavoravo io operava Allan Bradley, allievo di Martin John Evans, insignito nel 2007 del premio Nobel per la medicina proprio per aver ottenuto topi geneticamente modificati per lo studio delle malattie genetiche. Ricordo con orgoglio questa circostanza che mi ha consentito di essere tra i primi ad applicare questa tecnica - mutuata

direttamente dallo staff del suo inventore - allo studio di una malattia specifica.

Verificammo presto che nei topi in cui avevamo indotto la delezione si presentavano gli stessi difetti cardiaci dei pazienti. Pubblicammo questi risultati nel 1999.

Intanto, grazie alla possibilità di ottenere diagnosi sicure con la FISH, si cominciava a conoscere l'estrema variabilità della sindrome.

Si poneva il problema di capire quale dei tanti geni coinvolti fosse importante. Vi giungemmo con un processo lineare, riducendo progressivamente i segmenti eliminati, ottenendo così una delezione sempre più piccola, fino ad individuare, per esclusione, il gene Tbx1. La notizia dell'individuazione del Tbx1 nel topo fu pubblicata nel 2001. Nel 2003 un gruppo giapponese identificava il Tbx1 nell'uomo, confermando la correttezza del mio lavoro sui topi. I giapponesi lavorarono su un gruppo di pazienti che presentavano l'aspetto clinico classico della sindrome, ma senza presenza della delezione: si tratta di casi particolari, dei quali ho già parlato, in cui la sindrome è indotta da una mutazione del Tbx1 che rende inattivo il gene anche in assenza della tipica delezione.

Identificato il gene con un lavoro decennale (1991-2001) si trattava di individuare quali sono le funzioni del Tbx1 e come la mutazione agisca sui sintomi. È la ricerca tuttora in corso.

Il problema è capire bene come funziona il gene responsabile della sindrome nella speranza che lo studio dell'influenza di Tbx1 sui sintomi faciliti, in futuro, l'individuazione di molecole specifiche - e quindi di farmaci - in grado di contrastare gli effetti negativi della mutazione. Le maggiori speranze d'intervento riguardano i sintomi che si presentano più tardi nella vita di un individuo.

Due sono le linee di ricerca attualmente in corso: una - che seguo personalmente - si concentra principalmente sugli aspetti cardiologici e immunologici. L'altro filone di ricerca riguarda gli aspetti comportamentali e psichiatrici, studiati nei topi grazie a tecniche d'osservazioni altamente sofisticate che consentono di misurare le anomalie comportamentali. Si sta procedendo a somministrare diversi tipi di farmaci per verificare l'efficacia; se ne occupa mia moglie, Elizabeth Lindsay-illingworth, che da molti anni lavora con me. Parallelamente si effettuano studi anatomici del cervello.

SEGUE A PAG. 3

CONTINUA DA PAG. 2

Tengo a precisare che si tratta di studi che hanno necessariamente tempi assai lunghi, la cui applicazione terapeutica è purtroppo certamente lontana.

### Il suo è un percorso originale: dopo aver lavorato a lungo negli Stati Uniti ha deciso di portare la sua ricerca in Italia.

Nonostante tutto, ho ancora fiducia che in Italia si possa fare della buona ricerca. In particolare a Napoli c'è un eccellente livello di ricerca nel campo della Genetica. Nel 2003 l'Università Federico II di Napoli - nell'ambito di un programma del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica - mi ha offerto una cattedra di biologia molecolare, richiamandomi dall'America "per chiara fama". Da quest'anno dirigo l'IGB, Istituto di Genetica e Biofisica del CNR di Napoli.

### Quali problemi ha incontrato nel proseguire la sua ricerca in Italia?

In Italia il problema più spinoso è sicuramente quello dei finanziamenti. Noi lavoriamo grazie ai contributi della Comunità Europea e alla generosità di Telethon che sostiene la nostra ricerca sui problemi cardiaci, di udito e del comportamento in modelli della sindrome da delezione del 22.

Napoli, 23 ottobre 2008

Intervista a cura di Simona Pignalosa

## IL CONGRESSO 2009 SI AVVICINA...

Nella prima conferenza telefonica internazionale del mese di settembre, è stato definito il Comitato Scientifico del congresso. Il Comitato, presieduto dal prof. Shprintzen, è composto per la Fondazione VCFS EF Inc dal Direttore Esecutivo dott.ssa Karen J. Golding-Kushner, dal Presidente Sig.ra Jennifer Lewandowski, e per il network europeo dalla dott.ssa Bronwin Glaser; per AIdel 22 dal Prof. Bruno Marino, coordinatore del nostro Comitato Scientifico, dal Presidente Giulietta Angelelli Cafiero e dal Consigliere Amyel Garnaoui Loy, nella duplice veste di membro del consiglio direttivo della Fondazione VCFS EF e di AIdel 22.

Attualmente c'è un grande fermento, perché bisogna definire sia il programma scientifico, che l'elenco degli esperti che saranno impegnati con una relazione, o con delle comunicazioni verbali o anche con la presentazione di un poster nell'apposita sezione dedicata.

In questa fase dobbiamo lanciare il nostro invito a partecipare al congresso a

tutti i professionisti che si occupano della sindrome, sollecitandoli ad inviarci un "abstract" sulla loro esperienza. Questo invito che viene chiamato "call for papers" deve poter raggiungere il più ampio numero di medici, ricercatori, operatori sanitari che lavorano in Italia, perché oltre ad offrire loro la possibilità di comunicare in una sede autorevole il risultato del loro lavoro, possano essere coinvolti e interessati ad ascoltare e a confrontarsi con i maggiori esperti che verranno da altri Paesi, di altri continenti. Per questo chiedo a tutti voi associati, familiari e sostenitori, di segnalarmi professionisti o centri specializzati di vostra fiducia, da inserire nell'elenco che stiamo predisponendo.

Questo congresso è un'occasione veramente speciale e difficilmente ripetibile qui in Italia, quindi è necessario che tutti noi si lavori al meglio, ma soprattutto che tutti ci si senta protagonisti, collaborando in prima persona.

Giulietta Angelelli Cafiero



In questa rubrica raccogliamo esperienze, consigli utili e soluzioni pratiche ai diversi problemi che i genitori si trovano a dover affrontare nel percorso di crescita dei loro figli

### DISTURBO DELL'ATTENZIONE

Alcuni bambini con delezione 22q11 hanno difficoltà a svolgere a lungo un compito perché vengono facilmente distratti da ciò che accade attorno. Questo atteggiamento spesso viene diagnosticato come un disturbo dell'attenzione (attention deficit disorder). In questo caso è importante che **non venga** usato il Ritalin (psicofarmaco stimolante) perché ha effetti negativi sui nostri bambini e può provocare frequenti sbalzi d'umore. Nella piena consapevolezza che tutti i rumori, colori, luci e movimenti dell'ambiente

hanno per il bambino uguale importanza del compito che gli viene richiesto, ci sono semplici metodologie mirate che sia i genitori, sia gli insegnanti possono adottare per affrontare questo delicato problema. Innanzitutto bisogna sapere che il bambino lavorerà meglio se è seduto davanti al resto della classe con gli altri bimbi dietro di lui, oppure, se ciò non lo disturba, di fronte al muro. Inoltre alcune classi hanno un angolo tranquillo, che gli si può far usare, nella piena consapevolezza che meno distrazioni il bimbo avrà attorno a sé meglio sarà. Infine è consigliabile mettere un tappetino o un foglio di carta colorato sotto il foglio o quaderno o libro su cui egli sta lavorando, ciò lo aiuterà a focalizzare meglio il compito.

E' tuttavia importantissimo che il bambino non associ il trattamento diverso ad una punizione, pertanto utilizzando dei premi da dare a lavoro terminato, il bambino produrrà una migliore qualità di lavoro in un breve lasso di tempo.

Purtroppo i bambini con problemi legati alla

distrazione si trovano in difficoltà anche in situazioni diverse dalla scuola e di conseguenza bisogna esser pronti ad applicare gli stessi principi anche negli ambienti extrascolastici. Per esempio, al ristorante bisogna evitare di far sedere il bimbo in un posto in cui ha di fronte molta gente; evitare di portarlo al supermercato o se proprio necessario dargli un compito al fine di concentrarlo su qualcosa; le apparecchiature che coinvolgono più sensi come i computer sono ottimi strumenti per catturare l'attenzione del bimbo; una cassetta con cuffie è l'ideale per ascoltare e memorizzare le tabelline in una stanza tranquilla e con poca luce. Infine un ottimo esercizio quotidiano finalizzato a modellare e incrementare l'attenzione dei bambini con "del22" e che soffrono di tale disturbo, risulta essere l'instaurare con loro tutte le sere una buona e costruttiva conversazione prima di dormire, in una camera da letto buia e tranquilla.

Il tutto richiede tempo e impegno costante e va attuato con pazienza e serenità assoluta da parte degli adulti.