Fondazione Ricerca
Fibrosi Cistica - Onlus
italian cystic fibrosis research foundation

XI SEMINARIO DI PRIMAVERA

Progressi recenti e sviluppi futuri della ricerca in fibrosi cistica

Screening neonatale FC

Invecchiare con FC

Nuovi farmaci

Verona, 18 maggio 2013

Con il patrocinio di

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

Redazione: Gianni Mastella, Graziella Borgo, Tecla Zarantonello
In copertina: acrilico su carta di Saba Ferrari "Semina di sogni" 2013
Grafica e impaginazione: Federica Negroni
Stampato nel maggio 2013 da Tipografia Artigiana - San Giovanni Lupatoto (VR)

Fondazione Ricerca
Fibrosi Cistica - Onlus
italian cystic fibrosis research foundation

XI SEMINARIO DI PRIMAVERA

Progressi recenti e sviluppi futuri nella ricerca in fibrosi cistica

Screening neonatale FC

•

Invecchiare con FC

•

Nuovi farmaci

Verona, Polo Didattico "Zanotto"
18 maggio 2013

Sommario

Presentazione Pag. 3
Graziella Borgo

Prima è meglio: i vantaggi dello screening neonatale Pag. 5
Teresa Repetto

Più vita: "invecchiare" oggi con la fibrosi cistica Pag. 9
Barbara Messore, con collaborazione di Cristina Bena, Mattia Chiesa, Alessia Grande

Nuovi farmaci, nuovi orizzonti. Le domande e le attese dei malati Pag. 17
Donatello Salvatore

Appendice Pag. 22
Linee di ricerca della Fondazione: i risultati più prossimi agli studi *in vivo* e alla sperimentazione clinica
Gianni Mastella

Presentazione

Graziella Borgo
*(Vice Direttore Scientifico
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)*

Il filo che lega i tre temi del Seminario di Primavera di quest'anno è il ***"fattore tempo"***.
C'è il tempo della diagnosi della malattia: oggi nella maggior parte delle regioni d'Italia per mezzo dello screening avviene entro i due mesi di vita. La fibrosi cistica entra nella vita delle famiglie e non la lascia più. E, come ci ha scritto una mamma, ruba i sogni, sostituendo al bambino "ideale" il bambino reale che ha bisogno di controlli e di cure. Ci vuole tempo per adattarsi alla diagnosi, per ricominciare a sognare. Abbiamo pensato che attraverso la relazione di Teresa Repetto i genitori dei bambini più piccoli trovino spunti per la condivisione della strategia dello screening e adesione alle richieste che esso pone. Vorremmo aiutarli a capire che lo screening può forse rubare i sogni, ma allunga e migliora la vita di chi nasce con FC; questo è dimostrabile e dimostrato. L'Italia è stata all'avanguardia nell'applicazione di questa complessa iniziativa sanitaria (il primo programma pilota si svolse nel Veneto nel 1973) e dopo quarant'anni di interventi (seppure compiuti in maniera disomogenea e non ancora arrivati a completamento, in quanto mancano all'appello ancora cinque regioni), è tempo di bilanci e rivalutazioni. Verranno illustrati i risultati di una recente ricerca su scala nazionale, finanziata dalla Fondazione, che mettono in luce pregi e lacune del sistema: vi è l'intento da parte degli organizzatori di migliorare l'omogeneità delle procedure diagnostiche e in particolare le modalità di comunicazione fra sanitari e famiglie, che in un momento così cruciale, (il "sospetto" della malattia) richiedono professionalità ed empatia.

I bambini diagnosticati oggi saranno gli adulti di domani e potrebbero essere la prima generazione che usa farmaci "radicali" per la cura della malattia. Gli adulti di oggi invece si chiedono continuamente quali saranno i tempi per la realizzazione delle ricerche su questi farmaci, perchè il loro tempo è prezioso. Per adesso hanno a disposizione un complesso bagaglio terapeutico composto dalle cure "tradizionali". Barbara Messore porta dati che provano come gli adulti con FC, basandosi su queste cure tadizionali, stanno comunque meglio che in passato, vivono più a lungo, con discreta qualità di vita. Lavorano, hanno famiglia, figli. Hanno bisogno di essere curati in strutture adatte e di medici che non li trattino come bambini improvvisamente cresciuti, ma come adulti autonomi e consapevoli. Sebbene la malattia con il tempo porti il grande peso delle complicanze, sono persone attive e vitali e vogliono aggiungere non solo giorni alla vita, ma vita ai giorni.

I più anziani di loro non vogliono sentirsi dei "sopravissuti" e non vorrebbero avere il dilemma del trapianto di polmone alla fine di tanto impegno terapeutico. Vorrebbero poter godere il beneficio dei nuovi farmaci.

Di questi farmaci, "rivoluzionari" rispetto a quelli tradizionali, parla Donatello Salvatore: a circa sessant'anni dalla scoperta del test del sudore (nel 1952, per opera di un medico italo americano Paul Artom Di Sant'Agnese) che è a tutt'oggi il marker biologico della malattia più vicino al difetto genetico di base, è stato scoperto il Kalydeco, il farmaco che è in grado di normalizzarlo (nei malati con G551D, mutazione peraltro assai rara nei malati italiani). È in commercio negli Stati Uniti, da quasi un anno è stato approvato per la commercializzazione anche in Europa. I medici che lo somministrano ai loro pazienti rimangono meravigliati dai suoi benefici effetti. Con rapidità sorprendente, dopo il successo del Kalydeco (potenziatore di proteina CFTR debole) sono stati avviati numerosi altri trial, per sperimentare la combinazione di potenziatori e correttori diretti verso mutazioni molto più frequenti di G551D. E per altre mutazioni finora "orfane" di farmaci, si studiano strategie alternative (potenziamento di proteina TMEM16A, il canale di riserva per il Cloro, oppure inibizione del canale per il Sodio). La battaglia non si gioca più a valle del difetto genetico (cioè nell'ambito delle conseguenze provocate nei vari organi), ma a monte, cioè all'interno della cellula, per "colpire al cuore" il difetto. E intanto? Come fare a guadagnare tempo? L'adesione alle cure tradizionali, la condivisione delle scelte, il possesso di informazioni adeguate, assumono un peso decisivo: mai come adesso è tempo che il mondo di chi cura e fa ricerca e il mondo di chi è malato si confrontino e comunichino. Il Seminario di Primavera FFC può servire anche a questo. Con l'augurio di raggiungere lo scopo, diamo il benvenuto a tutti i partecipanti al Seminario e a tutti quelli che, anche se non vi partecipano direttamente, si sentono vicini alla Fondazione nella strada da percorrere.

Prima è meglio: i vantaggi dello screening neonatale FC

Teresa Repetto
(Centro Fibrosi Cistica,
Azienda Ospedaliera Universitaria "Meyer", Firenze)

Gli screening di malattia si inseriscono in un contesto di medicina preventiva, concetto che ha improntato negli ultimi quarant'anni le politiche per la salute pubblica. A differenza dei test medici volti a identificare una malattia che provoca sintomi conclamati in un determinato individuo, scopo dello screening è quello di identificare malattie presenti in soggetti apparentemente sani, che non manifestano alcun sintomo. La precocità della diagnosi ha lo scopo di giungere ad interventi terapeutici più tempestivi e accurati, in modo da prevenire i disturbi legati alla malattia e ridurne la mortalità.

Gli screening neonatali, di cui quello per la fibrosi cistica (FC) fa parte, sono quelli effettuati su una popolazione di neonati e sono volti a identificare una serie di malattie congenite: accanto a screening classici quali quello per la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo, è oggi possibile identificare oltre 40 malattie metaboliche.

"Lo screening di soggetti che hanno una malattia ma non presentano ancora sintomi ha lo scopo di prevenire le complicanze e migliorarne il decorso"

È ovvia conseguenza che ricercare in un largo numero di persone una malattia richiede un grande investimento di risorse organizzative ed economiche e che questo intervento condotto a tappeto su una popolazione "sana" non è scevro da effetti collaterali, soprattutto se le cure e l'organizzazione delle cure non sono poi efficaci e garantite.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pertanto definito quali debbano essere i criteri da soddisfare affinché uno screening sia proponibile:

1 - deve essere un problema di salute importante
2 - deve esserci un test semplice sicuro e validato
3 - deve beneficiare del trattamento
4 - i costi devono essere contenuti.

La FC soddisfa pienamente ai primi due e al quarto criterio, in quanto rappresenta nella popolazione caucasica (a pelle bianca) una delle malattie genetiche più frequenti (circa 1 su 2500-3500 nati) e dispone di un test messo a punto negli anni '80, semplice, poco costoso e ben validato: si tratta della ricerca su una goccia di sangue prelevata dal tallone (Fig.1) di un enzima, la "Tripsina Immuno Reattiva (IRT)", che risulta elevato nei neonati con rischio di FC. È un test che si esegue in terza giornata di vita ed è facilmente applicabile su larga scala. Non fa diagnosi di malattia FC, ma permette di selezionare fra tutti i neonati quelli che andranno sottoposti all'indagine fondamentale su cui si basa la diagnosi, il test del sudore.

Fig 1. Prelievo di goccia di sangue dal tallone per l'esecuzione degli screening neonatali

"La fibrosi cistica soddisfa ai criteri indicati dall'OMS per giustificare uno screening di popolazione alla nascita"

Il quesito di base che per molti anni ha rappresentato la domanda centrale dei ricercatori è stato quello di capire se davvero una diagnosi precoce producesse vantaggi tali da giustificare il forte investimento organizzativo ed economico di un programma di screening. Lo screening, ad esempio, di un'altra frequente malattia congenita, l'ipotiroidismo, che consiste in una deficiente produzione di ormoni tiroidei la cui carenza nei primi mesi di vita compromette irrimediabilmente lo sviluppo e la maturazione cerebrale, permette di intervenire molto precocemente somministrando l'ormone carente, prevenendo così totalmente il manifestarsi della malattia. Nel caso della FC, invece, non si dispone ancora (oggi abbiamo qualche speranza in più) di un intervento radicale in grado di eliminare la malattia, ma solo di un insieme di cure che comunque ne rallentano l' evoluzione.

Esistono pertanto dei sostanziali vantaggi nell'iniziare queste cure molto presto? Per rispondere a questa domanda si sono svolti negli anni molti studi che hanno indagato i possibili benefici dello screening rispetto all'evoluzione della malattia, in particolare riguardo al quadro nutrizionale e respiratorio. Inoltre, sono stati indagati gli aspetti che compongono l'integrità psicofisica- relazionale del paziente e influenzano la sua qualità di vita. Infine, poiché comunque ogni intervento sanitario sostenuto dalla collettività investe il problema della allocazione delle risorse, è stato considerato anche il problema dei costi.

"Studi clinici hanno confermato i benefici dello screening neonatale FC"

Un notevole contributo a queste ricerche è stato dato anche dall'istituzione dei centri specializzati per FC, per il ruolo di monitoraggio dei bambini neodiagnosticati che possono esercitare.

Le risposte date dalle evidenze scientifiche raccolte hanno quindi permesso di definire **il razionale dello screening** (vale a dire le ragioni che ne rendono opportuna la realizzazione), che descriviamo di seguito

- La diagnosi precoce tramite gli interventi sullo stato nutrizionale (uso di enzimi pancreatici, supplementazione vitaminica, salina, attenta valutazione della crescita e dell'apporto nutrizionale) permette una crescita migliore e un migliore stato nutrizionale, che si correla con una maggior capacità di far fronte alle infezioni respiratorie. Inoltre, una precoce supplementazione della vitamina E, che è normalmente somministrata sin dalla diagnosi, si collega ad un miglior sviluppo cognitivo del bambino.
- L'effetto sulla malattia respiratoria è più difficilmente valutabile, almeno a lungo termine, perché il quadro polmonare è influenzato da molteplici fattori; ma l'attento monitoraggio dell'infezione respiratorie e delle sue esacerbazioni, nonchè l'uso precoce e prolungato degli antibiotici portano vantaggi nel ritardare la comparsa di complicanze. Una di queste è l' infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa, verso la quale oggi sono disponibili trattamenti antibiotici mirati all'eradicazione del batterio. Il polmone del bambino FC è sano alla diagnosi, ma già nei primissimi mesi di vita, anche in assenza di sintomi, può presentare un danno iniziale. Ecco che un insieme di misure preventive messe in atto molto precocemente, fra cui ad esempio la fisioterapia respiratoria, possono avere un ruolo importante nel rallentare l'evolutività della malattia polmonare.
- La diagnosi precoce è correlata, secondo recenti ricerche, ad una riduzione della morbidità (ospedalizzazione e cure richieste) e della mortalità in età infantile.
- La diagnosi precoce permette alle famiglie di conoscere il proprio stato genetico e di adottare scelte consapevoli per le future gravidanze, data anche la disponibilità della diagnosi genetica prenatale.
- Un bambino diagnosticato per sintomi ha spesso una lunga storia prima della diagnosi, con varia peregrinazione fra medici e ospedali, che produce insicurezza e sofferenza delle famiglie.
- Per quanto riguarda i costi sanitari, alcune analisi indicano che i costi da sostenere per mantenere un programma di screening sono minori di quelli da sostenere nei confronti dei bambini che sono diagnosticati per sintomi e di conseguenza si ammalano più spesso e più seriamente.
- L'attualità impone di aggiungere a questi aspetti un'ulteriore importante considerazione: si profila la possibilità di sviluppo di farmaci che riescono a correggere il difetto della proteina in

causa nella malattia e che per la prima volta si possono considerare come la "CURA" della FC. Questa prospettiva ha tanto più senso e tanto più si propone come efficace se viene attuata precocemente, quando cioè il danno polmonare (ma anche quello di altri organi) non è ancora avanzato e irreversibile. I bambini diagnosticati per screening sono quindi i candidati ideali a tali terapie.

Accanto a tutti questi aspetti positivi, è necessario esaminare anche quelli che sono considerati gli **aspetti negativi** che lo screening comporta.

"Alcuni aspetti problematici dello screening neonatale FC"

Il problema dei falsi positivi: ogni processo di screening, ma in particolare quello per la FC si avvale di un test che non è di per sé il test che fa diagnosi, ma che sceglie fra tutti i neonati quelli che, per la positività del/dei test iniziale/i, necessitano di ulteriori esami fino arrivare al test definitivo (test del sudore). Chi fra questi risulterà negativo al test finale viene considerato un falso positivo allo screening. Il numero dei falsi positivi è superiore al numero dei veri positivi, cioè di quelli realmente affetti da FC: in genere su 4-6 bambini circa che la tripsina segnala come sospetti (test positivo) solo 1 risulta alla fine realmente malato di FC. Il numero dei falsi positivi allo screening neonatale può variare secondo la procedura adottata, ma in genere è contenuto fra lo 0.6% e lo 0.3% di tutti i bambini sottoposti a screening.

In sostanza, lo screening segnala come sospetti e avvia al test del sudore solo una piccolissima frazione di tutta la popolazione di bambini che controlla, ma fra i bambini segnalati ci sono i falsi positivi e l'ansia generata nelle famiglie dei bambini falsi positivi è un costo psicologico e sociale che è stato più volte valutato e che viene riconosciuto come effetto negativo.

Infine, per quanto riguarda gli **aspetti genetici**, alcuni protocolli usano, dopo la positività del primo test di screening (risultato di IRT elevata e quindi sospetto di FC), eseguire sulla stessa goccia di sangue un test sul DNA con ricerca delle mutazioni CFTR responsabili di FC. Quei neonati che risultano avere nel loro DNA almeno una mutazione CFTR vengono richiamati per il test del sudore. Ovviamente solo una parte di questi risulterà positiva a questo esame e avrà una diagnosi di FC. Gli altri (IRT positivi e con una sola mutazione CFTR nel DNA) saranno pertanto dei bambini identificati come portatori sani della malattia. L'identificazione non richiesta di portatore di una mutazione genetica (che di per sé non implica alcun alterazione dello stato di salute) è considerato un effetto negativo dei sistemi di screening che utilizzano anche l'analisi di mutazioni, per le implicazioni psicologiche e di possibile errata comprensione che può indurre nelle famiglie, e per la prevaricazione sul diritto che ha l'individuo (e non altri) a decidere se conoscere o meno il suo stato di portatore.

"Quando lo screening si avvale anche dell'analisi del DNA"

Le indagini in campo genetico hanno però anche un aspetto positivo, in quanto consentono una ricerca genetica nella famiglia. Questa è utile per individuare chi dei genitori (uno dei due o entrambi) è portatore e invitare il portatore a contattare i suoi parenti diretti, perché a loro volta facciano il test. Inoltre, è possibile offrire ai genitori e ad altri parenti una consulenza genetica prima di eventuali gravidanze.

Tutti gli aspetti positivi e negativi sono stati a più riprese studiati e valutati da Commissioni di esperti sia a livello europeo che nord americano e la valutazione del rapporto costi/benefici è definitivamente considerata a favore dello screening sia dal CDC (Central Control Disease, che è il più importante organismo di controllo sulla sanità pubblica negli Stati Uniti), espresso in un documento del 2004, sia dal UK National Screening Committee, espresso in un documento nel 2005. Da allora sono state pubblicate diverse linee guida e raccomandazioni internazionali sulla buona pratica. Questi documenti hanno di fatto messo un punto fermo sulla **storia dello screening per FC**, una storia cominciata in realtà circa 40 anni fa e per molti anni dibattuta. Storia che comincia con la messa a punto dei primi test negli anni '70 e che ha visto i primi programmi prendere avvio in isolate realtà, con successivi sviluppi di conoscenze ed esperienze che hanno portato lo screening ad essere oggi una pratica ampiamente diffusa.

"Lo screening neonatale FC ha una storia iniziata in Italia negli anni 1970"

Possiamo dire con orgoglio che l'Italia è stata fra i primi paesi al mondo a credere a questa

"Un bilancio dello screening in Italia per migliorarne la prassi"

possibilità: fra gli anni '70 e i primi anni '80 iniziarono i primi studi pilota in alcune Regioni: il primo programma ebbe avvio nel Veneto e Trentino Alto Adige nel 1973, cui seguirono quelli della Toscana (1982) e della Lombardia (1983). Nel 1993 una legge Nazionale (legge 548/93) rendeva obbligatorio per le Regioni istituire programmi di screening; a questa legge le Regioni purtroppo si sono adeguate molto lentamente e con tempi estremamente diversi.

Lo stato dello screening in Italia è stato l'oggetto di una ricerca finanziata dalla FFC (Progetto FFC 23/2010) e condotta nel 2010 in collaborazione con la Società Italiana per gli Screening Neonatali (SIMNESN). È emerso che in Italia esistono 15 centri screening attivi e che 5 Regioni (Friuli-Venezia Giulia, Abruzzo, Puglia, Basilicata, Sardegna) non hanno attuato quanto previsto dalle legge 548/93, per cui si può considerare che non è sottoposto a screening FC il 22% dei neonati italiani, determinando di fatto una ineguaglianza sul territorio nazionale (Fig 2). È emersa inoltre un'ampia variabilità dei protocolli in uso, 5 diversi protocolli per 15 centri screening. Sette di questi centri fanno uso del test sul DNA. La variabilità dei protocolli è anche intraregionale, laddove nella stessa regione coesiste più di un centro di screening. Questa diversità di protocolli si ripercuote sia sul numero dei falsi positivi che sull'età alla diagnosi, parametro ritenuto molto importante per il significato che l'avvio precoce al trattamento può avere. Questo studio ha messo in evidenza carenze e ampia variabilità dei protocolli, inoltre una certa disomogeneità nelle procedure organizzative e di presa in carico dei malati. Alcuni aspetti sono apparsi più critici di altri e su questi si spera di poter intervenire costruttivamente. In particolare, merita menzione tutta l'area della comunicazione fra le diverse componenti del processo, comunicazione che appare estremamente carente sia nell'ambito dell'informazione che ricevono i genitori prima e dopo lo screening, sia nell'area dell'informazione/formazione rivolta ai punti nascita e ai pediatri di famiglia.

Fig 2. Regioni d'Italia in cui si esegue screening neonatale per FC

"Necessità di migliorare la comunicazione con le famiglie e accelerare gli esami per la diagnosi conclusiva"

L'esperienza ultra trentennale, gli studi e la diffusione dello screening lo hanno reso oggi un intervento sanitario culturalmente accettato nei paesi che possono mettere in atto le risorse sanitarie per supportare tale processo. Si tratta di avere risorse in termini non solo di test di laboratorio ma anche di organizzazione e centralizzazione delle cure; la maggior parte delle diagnosi di FC avviene oggi per screening ed è grazie anche allo screening se la FC è stata oggi ridefinita nelle sue caratteristiche di malattia, per le nuove acquisizioni sia in campo clinico che genetico che ne sono derivate. La domanda di base se ci siano sufficienti vantaggi per giustificare lo screening è di fatto ribaltata nella domanda se ci siano motivi per non farlo, dato che si ritiene che gli aspetti positivi controbilancino largamente quelli negativi, quest'ultimi considerati ormai come aspetti da minimizzare e prevenire, soprattutto attraverso una corretta informazione, aspetto tanto importante quanto purtroppo carente nel nostro paese.

Bibliografia

1. *Pederzini F, Faraguna D, Giglio L, Pedrotti D, Perobelli L, Mastella G. Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both?- Acta Paediatr Scand. 1990 Oct;79(10):935-42.*
2. *Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, Lombardo M, Miano A, Sciuto C, Pardo F, Magazzù G. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. Pancreatology. 2001;1(5):531-7.*
3. *Buzzetti R, Baronciani D,Mastella G. Screening neonatale della Fibrosi Cistica. Ed FFC 2008*
4. *Mckay K, Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis offers an advantage over symptomatic diagnosis for the long term benefit of patients: the motion for. Paediatric Respiratory Reviews 9 (2008) 290*
5. *Farrel PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? Journal of Cystic Fibrosis 7 (2008) 262*
6. *Dijck FN,Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 13 (2012) 220*
7. *Repetto T, Buzzetti R, Cirilli N, Zavataro L. Dossier sullo Screening Neonatale FC in Italia www.SIFC.it, 2012*

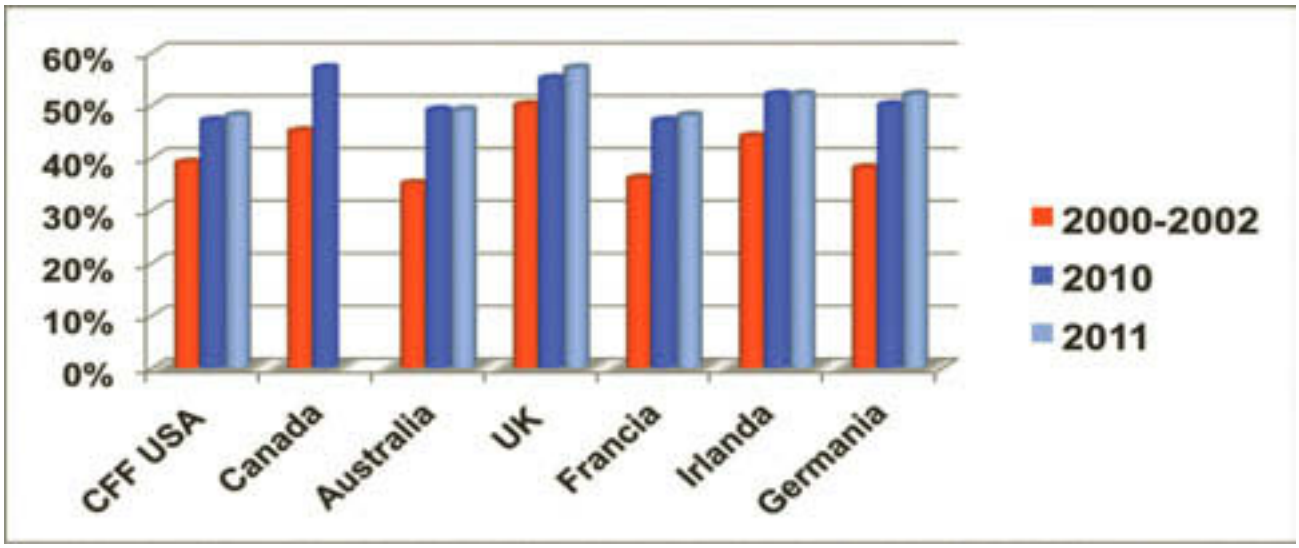
Più vita: invecchiare oggi con la Fibrosi Cistica

Barbara Messore
Con la collaborazione di
Cristina Bena, Mattia Chiesa, Alessia Grande
(Centro Adulti Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "San Luigi Gonzaga", Orbassano, Torino)

I NUMERI CHE CAMBIANO

L'epidemiologia della Fibrosi Cistica (FC) è radicalmente mutata ed oggi è possibile riferirsi a tale patologia come ad una malattia cronica dell'infanzia, dell'età evolutiva e anche dell'età matura. L' analisi dei dati dei principali Registri di patologia dei paesi sviluppati evidenzia come il numero di adulti sia in rapido, costante e progressivo incremento ed abbia pareggiato o superato quello degli affetti di età inferiore ai 18 anni; ed è importante notare anche come sia sempre più avanzata l'età maggiore raggiunta dai malati, che supera ora, in molte nazioni, la settima decade e raggiunge l'ottava (1-8) (Fig. 1, Tab 1).

Fig. 1. Percentuale di pazienti adulti sul totale degli affetti nell'ultimo decennio (dati dei Registri di patologia nazionali e del Registro ECFS).

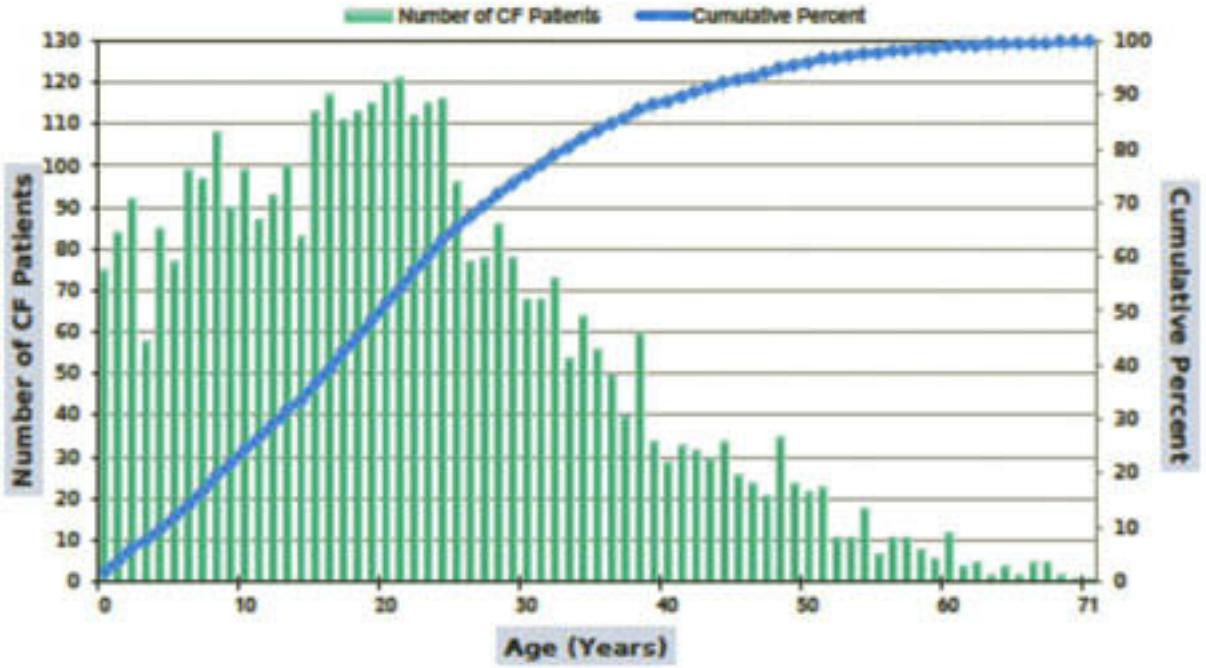


Tab. 1. Età massima di persone affette da FC indicata in Registri nazionali

CFF USA	report 2011	81 anni
UK	report 2011	82 anni
Francia	report 2011	87 anni
Canada	report 2010	79 anni
ECFS	report 2008-9	79 anni

Aumenta non solo la percentuale degli adulti affetti da FC, ma anche la distribuzione per classi di età: modificandosi radicalmente, appaiono sempre più rappresentati i quarantenni, i cinquantenni ed oltre (Fig. 2). Non solo, stime recenti riportano un'attesa mediana di vita, per i pazienti nati all'inizio del 2000, proiettata a superare la quinta decade (9).

Fig. 2. Distribuzione per età degli affetti da FC in Canada.



Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010
Le barre verticali in verde indicano il numero di pazienti FC canadesi viventi per ciascun anno di età, fino a 79 anni

Recentemente è stata posta attenzione alle persone con FC che "invecchiano" (senza ricorrere al trapianto polmonare) e questa "anzianità" è stata arbitrariamente attribuita dalla letteratura scientifica agli individui al di sopra dei 40 anni. Sono state cercate le caratteristiche distintive di questi soggetti "anziani": si è visto che vi è fra di loro una elevata percentuale (pari o superiore al 70%) di malati con forme di FC classica, diagnosticate nell'infanzia, con insufficienza pancreatica e genotipo "severo" (spesso omozigote per la mutazione F508del) (10). L'elevato numero di pazienti "anziani", anche tra le forme classiche di malattia, è confermato in diverse casistiche e indica chiaramente che l'invecchiamento non è una prerogativa riservata solo a chi è affetto da forme benigne ("lievi") di malattia FC (11).

SI PUÒ SCOPRIRE LA FC ANCHE DA ADULTI E COMUNQUE, SE LA DIAGNOSI È NELL'INFANZIA, MIGLIORANO LE CONDIZIONI DI SALUTE CON CUI SI ARRIVA ALL'ETÀ ADULTA

È comunque vero che in parte questa popolazione di "anziani" è costituita da quanti sono stati riconosciuti come malati in età adulta, con forme di FC a presentazione tardiva e/o ad espressione non completa (12). Tra questi soggetti vengono riportati in alcuni registri casi di diagnosi di FC in età decisamente avanzata: 74 anni nel report della Società Europea Fibrosi Cistica (ECFS) relativo al 2008-9 (8), 57 anni in quello dell' Irlanda del 2011 (5), 79 anni in quello dell'Inghilterra del 2011 (3) e 87 anni in quello della Francia sempre del 2011 (4). E diversi studi hanno messo in luce come la diagnosi in età adulta spesso definisca caratteristiche cliniche diverse rispetto alle forme di malattia diagnosticate nell' infanzia (13).

"Perché oggi si vive più a lungo con la fibrosi cistica"

L'invecchiamento della popolazione FC in generale si può considerare soprattutto il risultato dell'ottimizzazione dei protocolli terapeutici all'interno di Centri specializzati: questa è un'evidenza fornita da molti studi epidemiologici (10). Se poi si cerca di analizzare il peso di altre variabili con un'influenza specifica sulla lungo-sopravvivenza, c'è da dire che non si è ancora pienamente capito quali siano e quale ruolo giochino. Sono chiamati in causa sia i fattori genetici (legati al tipo di mutazioni CFTR o ad altri geni "modificatori", spesso non ancora identificati), sia i fattori ambientali, (riguardanti lo

stato socio-economico, l'accesso alle cure, l'aderenza alla terapia, i rischi di esposizione a condizioni ambientali o abitudini sfavorevoli come fumo, alcool, droghe) (10).

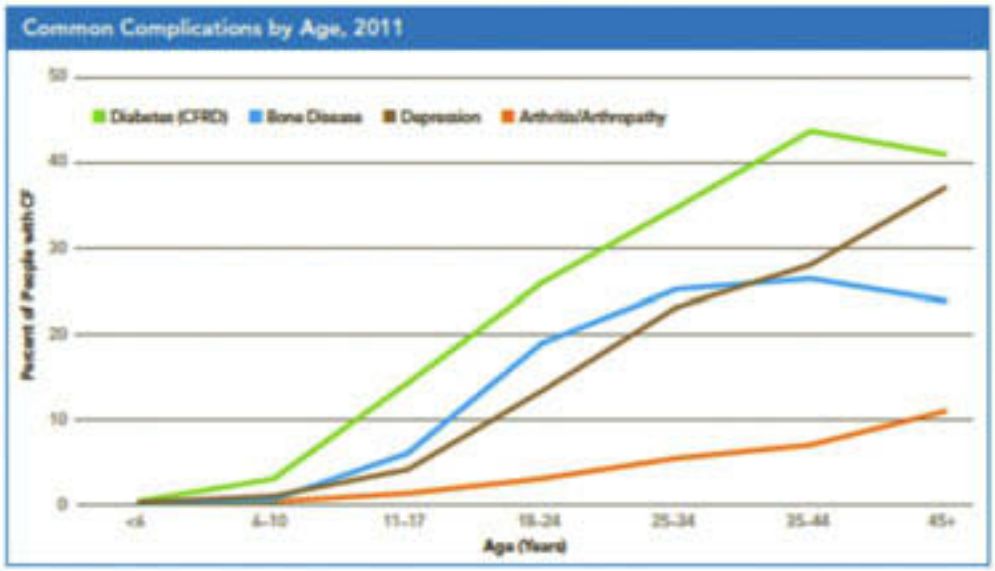
Sono sicuramente migliorate, poi, anche le condizioni di salute con cui si raggiunge l'età adultà: evidenti appaiono dai Registri l'incremento sia degli indici di funzione respiratoria (espressa in termini di FEV1) sia dello stato nutrizionale (espresso come BMI, ovvero Indice di Massa Corporea) (1-8).

CON IL PASSARE DELL'ETÀ LA MALATTIA SI COMPLICA

Ma l'età adulta è anche l'età in cui sopraggiungono le complicanze della malattia FC. Sono soprattutto le complicanze respiratorie che hanno ancora un peso determinante nell'evoluzione della malattia; e tipicamente si verifica un cambiamento nella microbiologia dell'infezione respiratoria (compaiono microbi patogeni multiresistenti e infezioni atipiche). Si possono manifestare problemi connessi alla terapia cronica, e possono comparire effetti collaterali e/o reazioni avverse a farmaci (danni sulla funzione vestibolo-cocleare dell'orecchio e sulla funzione renale, allergie agli antibiotici) che rendono difficile e complesso stabilire la strategia terapeutica. La più frequente complicanza extra respiratoria è il diabete CFTR correlato; frequente la patologia ossea (osteopenia, osteoporosi e artropatie) (Fig. 3).

Possono diventare importanti i disturbi correlati ad ansia e depressione, legati tanto alla condizione problematica del vivere quotidianamente con una patologia cronica multisistemica progressiva quanto al carico di responsabilità personale della vita adulta (Fig. 3).

Fig. 3. Complicanze tipiche della FC in età adulta



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. www.cff.org
Le quattro curve indicano le percentuali di pazienti statunitensi che, con il crescere dell'età, vanno incontro alle complicanze più comuni: diabete, malattia delle ossa (osteoporosi principalmente),depressione, artrite/artropatia

L'età adulta è anche l'età in cui in molti casi si affronta l'opzione del trapianto polmonare, spesso dopo un periodo di importanti limitazioni e disabilità, stressante per le incognite e le incertezze: pur con i problemi derivanti dalla limitata disponibilità di organi, fortunatamente il numero di trapianti viene riportato come in aumento ed anche i risultati sono migliori; e sono da segnalare anche i notevoli progressi realizzati nella gestione rianimatoria delle fasi critiche pre-trapianto.

Come nella popolazione generale, poi, con l'avanzare dell'età possono manifestarsi anche patologie età-correlate, tra queste in particolare le patologie cardiovascolari (spesso aggravate dal concomitante diabete) e le neoplasie (soprattutto a livello del tratto gastrointestinale) (10).

In correlazione con l'aumento del carico di sintomi e di terapia, che deriva sia dal progredire della malattia FC che dall'anzianità delle persone, si pone con chiarezza l'incremento esponenziale dei costi che la Sanità deve affrontare per garantire l'assistenza e le cure (14).

LA QUALITÀ DELLA VITA

Parlare della realtà del divenire adulti ed invecchiare con la FC non può significare solo ragionare in termini di giorni di vita aggiunti o guadagnati, ma anche, e soprattutto, considerare la qualità della vita vissuta: divengono temi di primario interesse le attese della persona, i bisogni, le relazioni, in un bilancio che comprende il desiderio di assaporare la vita e le richieste della malattia alla vita stessa.

"Aggiungere giorni alla vita o vita ai giorni?"

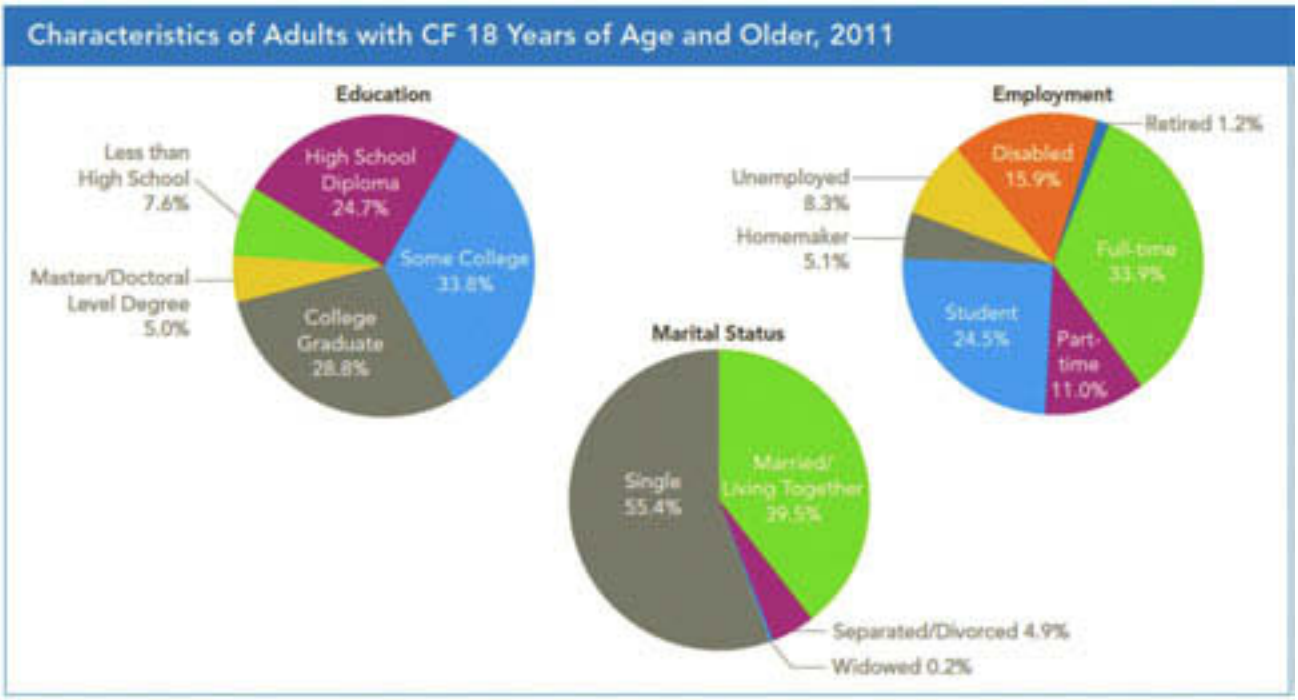
L'adulto con FC deve confrontarsi continuamente con una situazione di precario e difficile equilibrio: la patologia è altamente intrusiva perché interessa molteplici aspetti e ambiti della vita, personali, privati e sociali.

L'inserimento socio-relazionale nel mondo degli adulti (studio-lavoro-svago), l'incontro con "l'altro", il partner, la sfera procreativa (con la possibile trasmissione della patologia) sono ambiti in cui la presenza della FC si fa sentire, anche se la malattia può per lunghi periodi non dare o dare poco segno sé. Occorre, quindi, ragionare sulla possibilità di poter manifestare i propri disagi e i propri problemi di salute per non incorrere nel rischio di essere incompresi, se non, addirittura, "etichettati e giudicati", in una realtà sociale che è poco incline alla concessione della flessibilità e adattabilità necessarie al vivere con la FC. L'analisi socio-relazionale della situazione dell'adulto con FC rivela una realtà caratterizzata da capacità di determinazione e di orgoglio. A testimoniare l'evidente spirito combattivo e di intraprendenza, nonostante la malattia, è il diffuso inserimento nelle attività di studio e di lavoro, anche le più disparate. Questi aspetti risultano essere correlati in misura maggiore all'attitudine mentale, al substrato culturale e al livello di scolarità raggiunto che non alla gravità di malattia.

L'INSERIMENTO NEL LAVORO

L'importanza della tematica è tale che in molti Registri di patologia vengono riportati i dati relativi all'inserimento sociale della persona adulta con FC, particolarmente indicativi dell'elevata presenza nel contesto lavorativo. Il report australiano del 2011, ad esempio, riporta che il 65% degli adulti è inserito in ambito lavorativo (40% con attività a tempo pieno, 25% a tempo parziale) (2). Per citarne un altro, il report degli USA, sempre nel 2011, riporta che il 35% degli adulti FC lavora a tempo pieno e l'11% a tempo parziale (1) (Fig. 4).

Fig. 4. Caratteristiche sociali degli adulti affetti da FC: dati del Registro CFF US 2011



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. www.cff.org
Per ciascuna delle tre aree principali che caratterizzano il quadro sociale dei pazienti FC adulti negli Stati Uniti (Scolarità=Education, Lavoro/impiego=Employment, Vita di coppia=Marital Status), sono indicate le percentuali delle diverse condizioni. Per l'Education i diversi gradi di scolarità raggiunti. Per l'Employment: disabili, disoccupati, casalinghi, studenti,lavoro part-time, lavoro full-time, pensionati. Per il Marital Status: single, sposati/conviventi, separati/divorziati, vedovi.

Nello stesso anno, il report inglese indica che tra gli affetti in età superiore ai 16 anni, il 26% della popolazione è impiegato in attività a tempo pieno e l'11% a tempo parziale (3). Un'indagine italiana del 2006 dice che fra i soggetti adulti con FC lavora il 60% dei maschi e il 42% delle femmine (15).

Come riportato dai pazienti stessi, l'inserimento nel mondo del lavoro rappresenta un importante elemento di definizione dell'identità e della stima di sé nel confronto con gli altri. Temi quali la possibilità di realizzare le proprie aspirazioni e raggiungere l'indipendenza divengono centrali. Sicuramente - come emerge nei forum di discussione specifici e dalle indagini sull'argomento - le richieste del mondo lavorativo (ulteriormente irrigidite dal contesto socio-economico storico e contingente) poco si adattano alle esigenze di una malattia pressante e caratterizzata da possibilità di instabilità del quadro clinico. Il tempo quotidiano necessario per le cure e la possibile interruzione, anche per discreti periodi, dell'attività lavorativa, sono elementi da tenere in debita considerazione.

"Entrare nel mondo del lavoro contribuisce a meglio definire l'identità e la stima di sè"

Non si possono nascondere le note negative di questa realtà: in una recente indagine francese emerge come il 55% degli adulti denunci i limiti, in ambito lavorativo, dell'essere affetto da FC; e una percentuale ancora superiore riporta, inoltre, come la patologia comprometta la possibilità di carriera. Il 37% degli intervistati denuncia la malattia come responsabile di un minore introito economico. Però si sottolinea come l'avere un'elevata scolarità aumenti la possibiltà di intraprendere e sostenere un'attività lavorativa compatibile con le richieste della patologia (16). Per tale ragione, un counselling in merito alla scelta di studio e di lavoro deve essere attentamente valorizzato e ricercato.

LA VITA DI COPPIA, LA FAMIGLIA, L'ESSERE GENITORI

I traguardi raggiunti aprono, poi, il nuovo capitolo della "prospettiva famiglia", in cui rientra la possibilità di diventare genitori (con scelte e necessità di interventi medici diversi a seconda che ad essere malato sia l'uomo o la donna) e, quando i figli arrivano e crescono, l'esigenza di spiegare loro la malattia FC; la necessità di dedicare tempo e cure alla famiglia di origine che invecchia, situazione in cui la persona con FC viene sollecitata a diventare responsabile delle fasce più deboli, proprio quando più pressanti diventano le richieste della propria malattia.

"Circa il 40% delle persone con FC vive una relazione stabile di coppia"

Una elevata percentuale degli adulti con FC vive una relazione stabile di coppia e spesso con figli. Rispetto allo status di coppia, in letteratura, vengono riportati, in merito al 2011, i seguenti dati: vivono una condizione di rapporto di coppia stabile in Australia il 37% degli uomini e il 43% delle donne (2); in USA il 39.5% degli adulti (1); in Francia il 42% degli uomini e il 31% delle donne (4). Dati confermati anche da un' indagine italiana del 2006: il 37% dei pazienti adulti mostrava una relazione stabile con convivenza, di cui il 40% con figli (15).

Il momento della genitorialità comporta la responsabilità di effettuare un bilancio franco sul proprio stato di salute e sulle prospettive future, considerando sia il presente (in particolare per la donna che deve affrontare il carico della gravidanza), sia il futuro, con uno sguardo alle responsabilità nei confronti degli eventuali figli.

"Molte donne con FC hanno figli"

Sempre più numerose sono le esperienze di gravidanze in donne affette da FC; ed è oggi evidente che la gravidanza è possibile senza che si verifichino serie ripercussioni negative sulla salute della madre e del concepito, purchè si adotti una particolare gestione assistenziale. Prima della gravidanza vanno esaminati assieme ai curanti eventuali fattori di rischio particolare, vanno controllate le situazioni di instabilità di malattia, deve essere raggiunta l'ottimizzazione dell'approccio terapeutico. Soprattutto è importante che la donna con FC che vuole diventare madre sia assistita da un' équipe multidisciplinare esperta (17). Gli indubbi miglioramenti in campo medico-scientifico hanno permesso la maternità anche in situazioni di severa compromissione respiratoria della madre, e la salvaguardia del neonato anche in condizioni di prematurità (frequente in questi

casi); sono decisioni particolarmente complesse, perché, se la malattia è avanzata, la donna si deve confrontare con la riflessione sulla sua progressione e sul rischio di non vedere crescere i propri figli (18). Sono riportate gravidanze condotte con successo anche in donne che si sono sottoposte a trapianto polmonare, anche se va fatta una attenta valutazione caso per caso di questa decisione, dal momento che la gravidanza può incrementare i rischi di rigetto dell'organo (19).

"In aumento la paternità di uomini con FC"

Anche le paternità sono in aumento grazie alle tecniche di procreazione medicalmente assistista (PMA) che permettono di superare l'infertilità legata alla FC. Una analisi del 2012 condotta in Italia ha analizzato una casistica di 65 uomini affetti da FC divenuti padri nel periodo 1977-2010. Il 41% di questi soggetti erano diagnosi classiche di FC avvenute in epoca infantile; l'età media alla prima paternità è risultata sovrapponibile nel gruppo diagnosticato FC in epoca infantile (DI) rispetto a quello in cui la diagnosi è stata posta in età adulta (DA): 34,79 anni (range 27-46) nelle DI e 35,11 anni (range 25-48) nelle DA. Un genitore su 3 ha avuto più di un figlio (con un numero di figli variabile fra 1 e 4 e una media di 1,47 figli per padre); le paternità multiple osservate si sono verificate in seguito a gravidanze gemellari ottenute attraverso tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) nel 43,8%; e in seguito a paternità ripetute nel 52,2% (20-21). Nel confronto tra il periodo 1990-1999 e 2000-2011 è rimasta stabile la percentuale di concepimento spontaneo osservabile in FC; così pure il ricorso a sperma di donatore per eseguire la PMA (7,7% vs 8,3%). Invece è nettamente aumentato il ricorso alla PMA utilizzando il proprio sperma prelevato dal testicolo (38,5% vs 62,5%), dati paragonabili ad una indagine condotta sui dati del registro francese (22).

È oggi pertanto una realtà tangibile quella di famiglie, in cui un genitore è affetto da FC, con figli, anche con più figli, e si apre, addirittura, il capitolo dell'essere nonni con la FC.

LE CURE AD UNA POPOLAZIONE CHE "INVECCHIA"

La persona affetta da FC che diviene adulta e poi anziana deve trovare un'assistenza adeguata (per strutture e per risorse umane e professionali). Oltre la cura, l'obiettivo è quello di supportare l'indipendenza, in una vita il più possibile normale, individualizzando l'intervento terapeutico e rivalutandolo a seconda delle esigenze di vita/salute, con inevitabili compromessi.

"In Italia le persone adulte con FC sono prevalentemente curate da pediatri cresciuti con i loro pazienti"

Una assistenza specifica per gli adulti non è universalmente diffusa e l'Italia è tra i paesi europei in cui questa situazione è evidente: se in molte realtà sono sorti Centri per la presa in carico dell'adulto in numero adeguato e sufficiente (Nord America, paesi Europei anglosassoni), in Italia spesso l'assistenza è demandata a strutture ad impronta o ubicazione pediatrica e gestita da pediatri maturati e divenuti esperti per il paziente cresciuto-adulto.

Esiste ampia letteratura a supporto della transizione dalla medicina pediatrica alla medicina dell'adulto, sia nell' ambito della FC che in molte altre patologie croniche, un tempo appannaggio solo dell'infanzia e ora diventate realtà della medicina dell'adulto (23).

"Necessità di centri FC per adulti"

Purtroppo esistono oggettive difficoltà e criticità alla costituzione di Centri FC per l'adulto, molto spesso imputabili ad una mancata e ancora mancante programmazione sanitaria. Spesso nascono strutture non preparate e/o insufficienti per personale, spazi e letti dedicati (24). Creare la cultura della FC nell'ambito della medicina dell'adulto non è semplice, può nascere e approfondirsi solo in risposta ad una esigenza dichiarata e supportata. In realtà, nei Paesi in cui il prendersi cura ("care") della FC è strettamente separato tra medicina pediatrica e medicina dell'adulto è ormai consolidato il processo di "trasferimento" dall'una all'altra realtà. Il processo va preparato in maniera graduale e va condiviso (fra medico, malato, struttura pediatrica e struttura destinata all'adulto): se vengono rispettate le opportune modalità può avvenire senza strappi e segnare per il malato FC una tappa importante di cambiamento di vita (25).

Risulta di fondamentale priorità investire, dunque, nelle cure per gli adulti con FC che invecchiano. Questa necessità risulta essere, oggi, non più procrastinabile. Le persone con FC devono poter beneficiare, proprio in quanto persone, di un programma assistenziale garantito, preparato, esperto sia in ambito medico sia in quello del counselling psico-sociale, gestito da un' équipe multidisciplinare, multiprofessionale, integrata e operante in Centri dedicati (Fig.5,6).

Fig. 5. Guida neozelandese per Adulti FC *(www.cfnz.org.nz/files/Adult_Guide)*

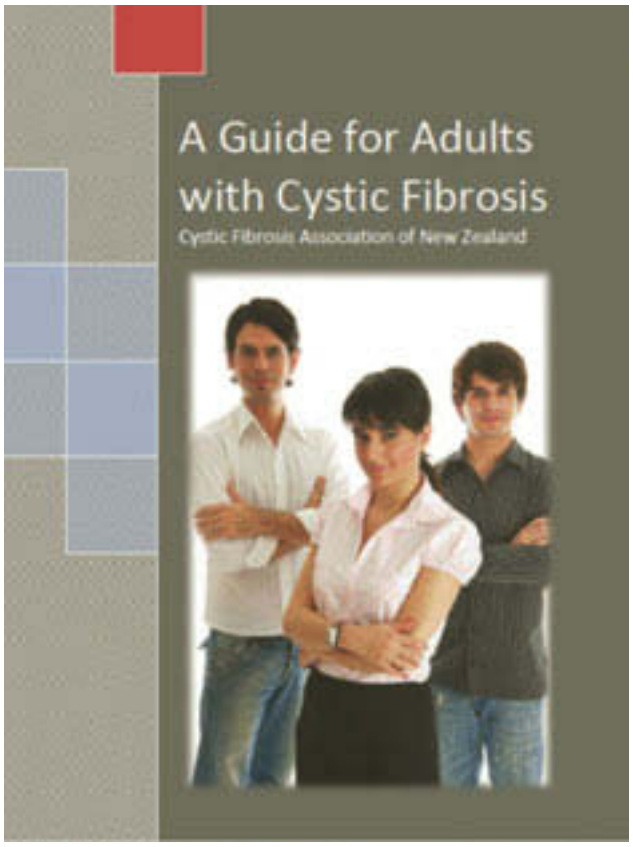
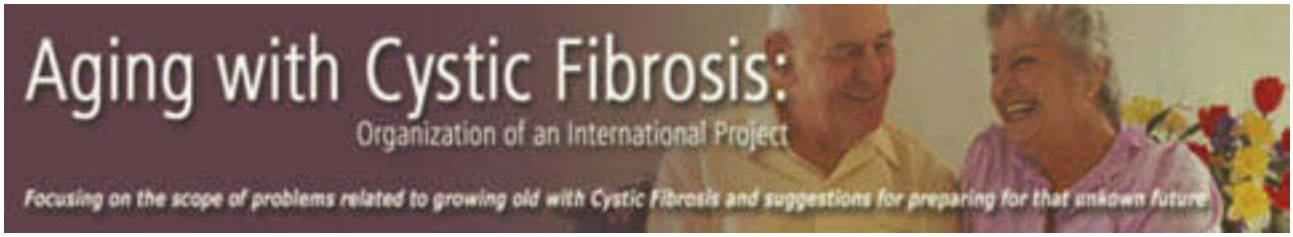


Fig. 6. Opuscolo informativo per Adulti FC edito da Fondazione Ricerca FC *(www.fibrosicisticaricerca.it/attach/Content/Paragrafo/6203/o/booklet_3.pdf)*

COSA ASPETTARSI DAL FUTURO

Non si può dimenticare che i traguardi ad oggi raggiunti in termini di salute e di vita ed i molti aspetti ancora pesanti irrisolti fanno riferimento ad un'epoca o a singoli casi i cui la diagnosi è spesso avvenuta per sintomi, ed in cui la terapia, pur ottimizzata, è stata quella convenzionale, volta a trattare le conseguenze del difetto genetico di base: sicuramente un approccio preventivo derivabile dalla diagnosi precoce e la possibilità di trattamenti radicali della malattia, che si stanno oggi profilando, concorrerranno ad un miglioramento ulteriore dell'attesa di vita e della qualtà della vita vissuta. Diventare anziani con la FC, pur nell'ambito di una patologia cronica complessa e intrusive, è pertanto una possibilità oggi tangibile (Fig.7).

Fig. 7. Progetto "Invecchiare con FC" *(www.med.umn.edu/agingcf)*



Riferimenti bibliografici

1) Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. www.cff.org
2) Australian Cystic Fibrosis Data Registry Report ,2011 www.cysticfibrosis.org.au
3) UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2011. Cystic Fibrosis Trust. www.cftrust.org.uk
4) French Cystic Fibrosis Registry Data Report 2011. Vaincre la Mucoviscidose and Ined. Paris, February 2013. www.registredelamuco.org
5) Cystic Fibrosis Registry of Ireland Annual Data Report 2011 www.cfri.ie
6) Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose Annual Registry Report 2011. www.muko.info
7) Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010. www.cysticfibrosis.ca
8) European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2008-2009. www.ecfs.eu
9) Dodge JA, Lewis PA, Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. Eur Respir J 2007; 29: 522-6.
10) Ageing in Cystic Fibrosis and long-term survival. Paediatr.Respir.Rev. (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.01.007
11) Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international multicentre report on patients with cystic fibrosis over the age of 40 years. J Cyst Fibros 2008; 7: 537-547.
12) Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med Vol 182. pp 614–626, 2010
13) Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL et al. Late diagnosis defines a unique population of long term survivors of cystic fibrosis. A J Respir Crit Care Med 2005; 171: 621-626.
14) Van Gool K. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and severity. A report by the Centre for Health Economics Research and Evaluation. 2011, University of Sydney. www.chere.uts.edu.au
15) Fogazza D, Monti MA, Zappa C et al. Indagine conoscitiva su "Inserimento lavorativo dei pazienti con fibrosi cistica e legislazione vigente". 2006. Sinergie ed. www.sifc.it
16) Laborde-Casterot H, Donnay C, Chapron J et al. Employment and work disability in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibr 2012; 11: 137-143.
17) Burden C, Ion R, Chung Y et al. Current pregnancy in women with cystic fibrosis. Eur J Obstr Gyn Repr Biol 2012; 164: 142-145.
18) Thorpe JG, Madge S, Gye K et al . The outcome of pregnacies in women with cystic fibrosis: single centre experience 1998-2011. BIOG 2013; 120: 354-361.
19) McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. Clin Chest Med 2011;32: 111-120.
20) Messore B, Grande A, Cristadoro S, Pizzamiglio G et al. Fathers with cystic fibrosis: who are they? How are they doing? Abs. J Cyst Fibros 2012, 11(S1): S141.
21) Messore B, Grande A, Cristadoro S, Pizzamiglio G et al. Paternity in men with cystic fibrosis: an observational study in Italy. Abs. J Cyst Fibros 2012, 11(S1): S82.
22) Duguépéroux I, Hubert D, Dominique S et al. Paternity in men with cystic fibrosis: a retrospective survey in France. J Cystic Fibros 2006;5: 215-221.
23) Reiss J, Gibson R. Health Care transition: destination unknown. Pediatr. 2002; 110: 1307-1314
24) Conway SP, Stableforth DE, Webb AK. The failing health care system for adult patients with cystic fibrosis. Thorax 1998; 53: 3-4.
25) McLaughlin SE, Diener WestM, Indurkhya A et al. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. Pediatr. 2008; 121:1160-1166.

Nuovi farmaci, nuovi orizzonti. Le domande e le attese dei malati

Donatello Salvatore
(Centro Fibrosi Cistica,
Centro Pediatrico "Bambino Gesù" Basilicata,
Azienda Ospedaliera Regionale
Ospedale "S.Carlo", Potenza)

"Ho la più incredibile fortuna. Quattro anni e mezzo fa, il mio mondo è crollato quando al mio bambino appena nato è stata diagnosticata la fibrosi cistica. Oggi, ci sentiamo come la famiglia più fortunata del mondo mentre guardiamo un nuovo farmaco miracoloso sulla strada del nostro Brady (che ha la mutazione G551D). Non avevo idea che la vita possa essere così eccitante. Cercherò di spiegare cosa si prova nel vedere che i vostri sogni più improbabili diventano realtà"

Le parole di questa madre, scritte nel suo blog (http://luckycfmom.blogspot.it), esprimono con grande forza ed intensità la più grande gioia di un genitore, nel momento in cui si rende conto che la fibrosi cistica (FC) di suo figlio, finora definita curabile ma non guaribile, ha adesso una opzione in più che si avvicina molto, anche se non lo è del tutto, ad una guarigione: il Kalydeco.

Ulteriori testimonianze e dati dalla letteratura medica confermano che questa classe di farmaci (i Potenziatori di CFTR) hanno un effetto fortemente positivo su tutti i parametri funzionali di coloro che, avendo la mutazione G551D, lo assumono, siano essi adulti siano essi bambini e di fatto, la stessa mamma di cui sopra ci informa regolarmente sul blog dei progressi continui e del benessere del piccolo Brady dopo 1 anno di cure. Di recente, una segnalazione dalla letteratura scientifica ci porta l'esperienza anche di un adulto con FC (anch'egli con la mutazione G551D) con malattia respiratoria severa ed in procinto di essere messo in lista di attesa per trapianto di polmone, che dopo l'inizio del Kalydeco ha avuto un rilevante miglioramento, tale da potere recuperare una condizione discreta e tale da escludere, almeno per ora, tale opzione. Anche questa notizia è estremamente confortante, perché ci dice che anche situazioni cliniche severe possono, almeno in parte, essere recuperate se il meccanismo della patologia viene in qualche modo interrotto (1).

"I farmaci potenziatori di CFTR"

Anche i medici sono eccitati per questi aspetti nuovi, ed eminenti studiosi si lanciano a dire che una nuova epoca si è aperta per la terapia della FC. D'altra parte guardando la "pipeline" (programma di realizzazione) delle nuove terapie (Fig. 1) viene anche da riflettere sul fatto che, avendo a disposizione un maggior numero di scelte diverse di trattamento, i medici avranno anche più domande a cui rispondere riguardo a quale terapia avviare prima, come fare una selezione tra i farmaci disponibili, e quale regime terapeutico sia migliore per i loro pazienti con FC.

"Kalydeco, il farmaco rivoluzionario, ha aperto la strada per la ricerca di altri farmaci mutazione-specifici"

L'altra opzione cui si guarda attualmente con grande interesse, partendo dai risultati del Kalydeco, è quella di coinvolgere nel trattamento con farmaci che hanno come bersaglio la proteina CFTR mutata una grande fetta di persone con FC: quella con la mutazione F508del.

Per questa mutazione, che interessa oltre il 60% dei pazienti FC, è necessario un doppio approccio: 1) aumentare la quantità di CFTR prodotta (attraverso un correttore del difetto di maturazione provocato da F508del); 2) aumentare la funzione della CFTR prodotta (grazie a un potenziatore), da cui l'uso combinato di Kalydeco (potenziatore) e VX809 o Lumacaftor (correttore). (Fig.2). Studi di fase III hanno appena iniziato a valutare, su un ampio numero di persone con FC, l'efficacia e la sicurezza di questo approccio terapeutico (2).

"Per la comune mutazione DF508 l'uso combinato di un potenziatore e di un correttore"

Ancora c'è da osservare che le indicazioni per questi farmaci si stanno ampliando: sono in corso studi per mutazioni che alterano l'apertura del canale per il cloro (funzione di "gating") diverse da G551D (per es.G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) e per mutazioni caratterizzate da presenza di CFTR funzionante ma debole ("residua funzione" di CFTR: R117H, E56K, P67L, D110E, D110H, R117C, R347H, R352Q, A455E, D579G, S945L, L206W, R1070W, F1074L, D1152H, S1235R, D1270N, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1898+1G->A, 1717-1G->A, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 621+1G->T), nonché studi in cui il correttore VX-809 è sostituito con un altro, forse più efficace, denominato VX-661 (3). A questo proposito si può aggiungere che i ricercatori ritengono ci sia molta necessità di studiare altri correttori o molecole con azione combinata di correttori e potenziatori insieme. Alcune ricerche supportate dalla Fondazione Ricerca FC stanno procedendo in questo senso (4). Per i pazienti con una mutazione di classe I (terminazione prematura della sintesi di CFTR) c'è ancora da valutare la reale efficacia dell'Ataluren, che ha finora solo parzialmente convinto, ma sono in studio numerosi altri composti non ancora però giunti alla fase della sperimentazione clinica.

"Vie alternative per correggere il difetto di base: potenziare un canale di riserva per il cloro o frenare l'eccesso di funzionamento del canale per il sodio"

Un altro possibile approccio è quello di arrivare a modificare il liquido di superficie delle vie aeree (ASL, airway surface liquid), che nelle persone con FC è disidratato per la povertà di Cloro e di acqua, non agendo su CFTR, ma su un altro canale di membrana, detto ENaC (canale epiteliale del sodio), che in presenza di una CFTR malfunzionante peggiora le cose mettendosi ad iperfunzionare (assorbendo sodio e acqua all'interno della cellula e quindi impoverendo ulteriormente il contenu-

Drug Development Pipeline

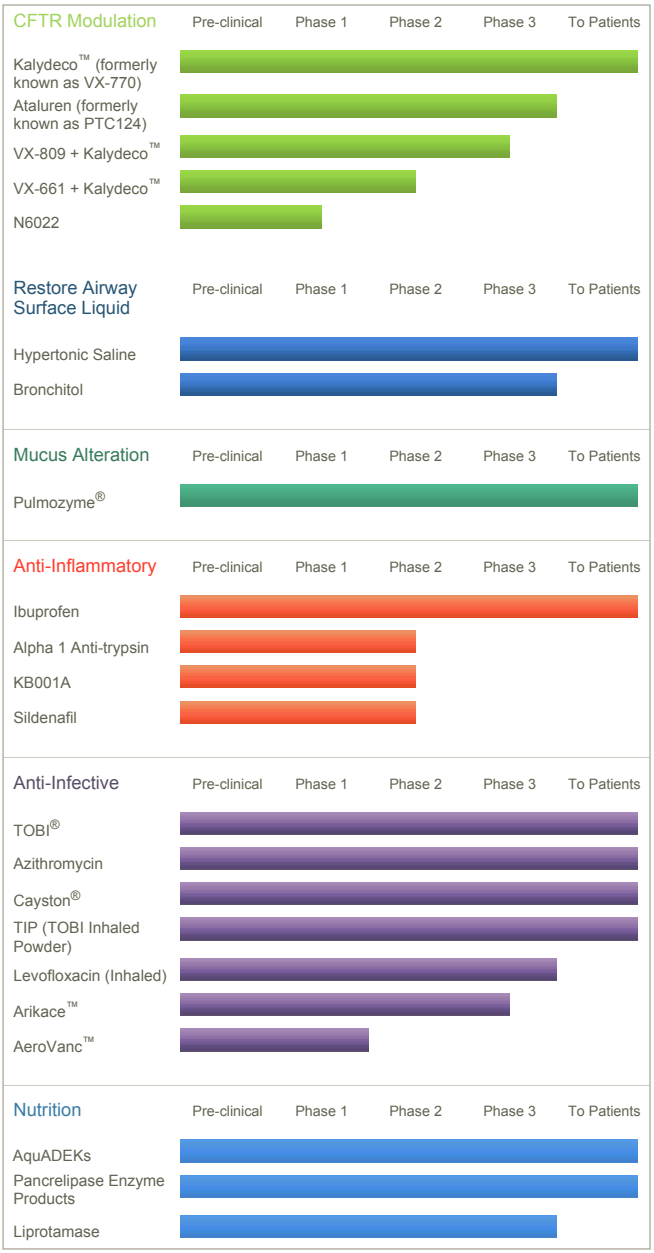


Fig. 1- Le linee di sviluppo di farmaci per la fibroci cistica, secondo la CF Foundation
È indicato il percorso di ricerca di numerosi farmaci, collocati ciascuno nelle diverse fasi: preclinica (PRE-CLINICAL), fase 1, fase 2, fase 3, fase di disponibilità per i pazienti (AVAILABLE TO PATIENTS). I farmaci sono suddivisi in 6 categorie di intervento terapeutico. Dall'alto al basso (sulla sinistra): Modulazione di CFTR, Reintegrazione del liquido di supeficie delle vie aeree, Modificazione del muco, Azione antinfiammatoria, Azione antinfettiva, Azione sulla nutrizione

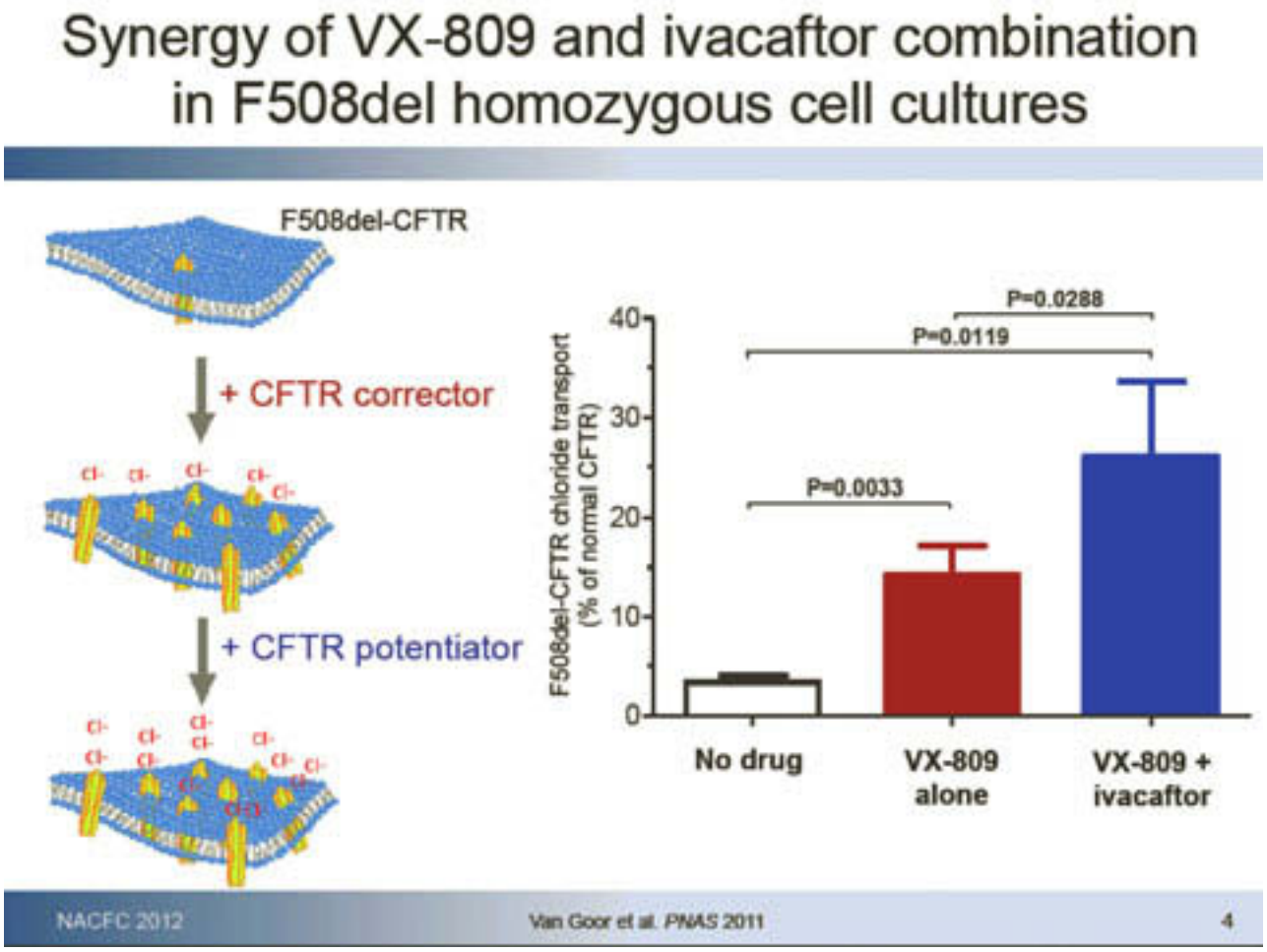


Fig. 2 – Meccanismo di azione di correttori e potenziatori di CFTR
Il "foglietto" azzurro a sinistra rappresenta la membrana di una cellula con proteina-canale CFTR mutata per effetto di F508del: in assenza di terapia (primo foglietto in alto) sulla membrana c'è un solo canale per il cloro (cono giallo).Dopo trattamento con un correttore, il numero dei canali aumenta e c'è flusso di cloro (Cl-) attraverso i canali dall'interno all'esterno della membrana cellulare; dopo trattamento con un potenziatore c'è aumento della quantità del flusso.
I grafici a destra rappresentano il flusso di cloro in una cellula con mutazione F508del: indicano quasi completa assenza del flusso di cloro in assenza di farmaci (rettangolo bianco); presenza di flusso di cloro con il solo potenziatore (rettangolo rosso) , aumento della quantità di flusso con correttore più potenziatore (rettangolo azzurro). La quantità del flusso di cloro è espressa in percentuale rispetto al flusso presente se CFTR è normale: Vx809 + Ivacaftor produce un flusso di cloro pari al 25% del normale.

to d'acqua delle secrezioni). Ricercatori italiani, con un progetto finanziato dalla Fondazione Ricerca FC, hanno dimostrato che bloccando l'espressione genica di tale canale si può ottenere, su cellule coltivate in vitro, un effetto simile a quello ottenuto tramite "potenziamento" di CFTR (5). Una prospettiva che è ancora molto preliminare, ma che è seguita anche da altri ricercatori (6); in futuro potrebbe riguardare quelle mutazioni che causano la perdita della funzione di CFTR, per esempio le mutazioni che agiscono con meccanismo "frameshift", che per il momento non sembrano trattabili con un farmaco direttamente loro rivolto.

Un altro settore che riguarda le terapie più tradizionali, ma si presenta ricco di innovazioni è quello degli antibiotici per via inalatoria: a quelli già disponibili (Tobramicina in polvere e in soluzione, Colistina in polvere e soluzione, Aztreonam lisina) stanno per aggiungersi l'Amikacina liposomiale, la Levofloxacina soluzione, la Vancomicina soluzione. Questo ricco armamentario sarà una reale risorsa? Bisognerà valutare in futuro (7).

"Un più corretto uso di farmaci già disponibili può aggiungere anni di vita"

Ma oltre a guardare il futuro è anche importante sapere dove siamo attualmente; è opinione di alcuni studiosi che con i farmaci già disponibili sarebbe possibile aggiungere ulteriori 10 anni alla sopravvivenza mediana dei pazienti FC, attraverso una corretta implementazione delle linee guida

esistenti. Questione non da poco perché le cure attuali hanno alcune caratteristiche particolari:

- non arrestano la progressione della malattia polmonare
- trattano le fasi «tardive» della cascata patogenetica
- sono onerose per il paziente e la sua famiglia e hanno scarsa aderenza da parte dei pazienti.

Sono state identificate numerose barriere in grado di ostacolare questa corretta applicazione, correlate ai pazienti, ai medici ed al trattamento stesso: l'insieme di queste barriere fa sì che, quale che sia il trattamento, quale che sia il numero di farmaci prescritti, quale che sia l' età, l'aderenza media è intorno al 50% di quanto richiesto. Studi specifici hanno evidenziato come variando alle prescrizioni l'aderenza varia, in media, l'impatto sulla condizione clinica, con una migliore aderenza corrispondente ad una migliore condizione clinica: sarà la scoperta dell'acqua calda, ma è proprio così!

"Ma come possiamo ottenere il massimo dalle cure attuali?"

Tra i fattori maggiormente incidenti sull'aderenza ci sono la sensazione soggettiva di miglioramento e un buon rapporto fra paziente e team di curanti. Da ciò deriva la necessità che il team curante "inventi" sempre nuove forme di coinvolgimento e di responsabilizzazione dei pazienti, partendo dal semplice aiuto a ricordare le terapie da eseguire, per finire a sessioni formative sul web ove i genitori ed i pazienti stessi possano acquisire sempre maggiore conoscenza e porre le proprie domande o dare il proprio "ritorno" di informazioni.

In definitiva possiamo dire che:

- Abbiamo bisogno di nuovi farmaci
- Abbiamo bisogno di somministrare quelli tradizionali in modo più efficiente ed efficace
- Abbiamo bisogno di controllare l'aderenza ed implementare strategie (basate sul miglioramento tecnologico o su strategie di comportamento) per migliorarla

Altro punto importante, dove si incontrano a metà strada le esigenze dei pazienti e quelle dei curanti, è quello su come misurare correttamente l'efficacia dei trattamenti attualmente in essere e quella dei nuovi farmaci, combinando misure di risultato tipiche del mondo medico (il Fev1, il numero di esacerbazioni polmonari, vari marcatori biologici) con i risultati riferiti dai pazienti e imperniati anzitutto su misure di "Qualità della vita" (impressione globale, stato funzionale, benessere, sintomi, soddisfazione delle cure e "fattibilità" dell'aderenza al trattamento). Inoltre è importante trovare un punto di incontro fra proposte terapeutiche che partano non solo dal lato dei "tecnici" ma anche da quello di pazienti, sempre più informati e sempre più in contatto fra loro, in grado di fornire informazioni e conoscenza da un punto di vista "privilegiato".

Tale ultima questione assume da un lato significato e dall'altro delicatezza: a nostro avviso è giusto che il mondo scientifico ascolti il mondo delle persone interessate direttamente dal problema; queste ultime avranno però bisogno di conoscere ed accettare le regole della buona pratica clinica, che si rende disponibile a testare con metodologie corrette ciò che nasce dall'opinione dei pazienti. Un esempio appropriato al riguardo è, a nostro avviso, quello del glutatione che, fortemente proposto da molti pazienti scatenando accese discussioni sui forum, non ha superato il vaglio di 2 studi clinici controllati in Germania ed in Italia e sul cui uso ragionato quindi si addensano le ombre della non dimostrata efficacia.

"Indispensabile l'interazione fra il mondo medico-scientifico e quello dei malati. Ci vogliono pazienti "esperti" e "medici capaci di ascoltare"

In conclusione, sono necessari sforzi di concertazione per rimuovere le barriere ai trattamenti, è da esaminare criticamente l'affermazione che tutte le terapie producano una migliorata "convenienza", per aiutarci a ridurre la complessità e il carico di lavoro per i pazienti e per le loro famiglie; i clinici devono poter fare scelte informate sul ruolo ed il posizionamento delle nuove terapie all'interno delle strategie gestionali del programma di cure.

Fornire un'adeguata informazione sulla patologia e un supporto personalizzato è vitale per aiutare i pazienti a comprendere l'importanza dell'aderenza ai loro quotidiani trattamenti complicati e onerosi; e, viceversa, i pazienti e le loro organizzazioni potranno e dovranno co-operare con i curanti per indirizzare,

in periodi di risorse limitate, le cure verso obiettivi condivisi.
Infine, la ricerca di base e clinica, adeguatamente supportata da tutti gli attori in essa coinvolti, potrà essere lo spunto finale per giungere il più vicino possibile all'obbiettivo di una cura definitiva della FC.

Bibliografia

1. *Sermet-Gaudelus I, Eur Respir Rev 2013; 22: 127, 66–71*
2. *Derichs N, Eur Respir Rev 2013; 22: 127, 58–65*
3. *www.clinicaltrials.gov*
4. *Pedemonte N, Tomati V, Sondo E, Caci E, Millo E, Armirotti A, Damonte G, Zegarra-Moran O, Galietta LJ,,J Biol Chem. 2011 Apr 29;286(17):*
5. *Gianotti A et al, AJRCMB, 2013, in corso di pubblicazione*
6. *Clark KL et al, Mol Ther Nucleic Acids 2013 Jan 15;2*
7. *Flume P, Van Devanter DR, BMC Medicine 2012, 10:88-99*

Appendice

Gianni Mastella
*(Direttore Scientifico
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)*

RISULTATI DEI PROGETTI FFC PIÙ PROSSIMI AGLI STUDI *in vivo* E ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

La Fondazione sta tirando alcune somme sull'attività di ricerca degli ultimi anni, dopo un percorso, iniziato nel 2002, che ha spaziato sulle potenzialità del mondo italiano nella ricerca biomedica, anche con contributi significativi da altre nazioni. Lo sforzo dei primi anni si è concentrato prevalentemente sulla ricerca di base, quella rivolta a conoscere i meccanismi fisiopatologici che stanno alla radice della fibrosi cistica. Tale conoscenza rimane irrinunciabile per aprire la strada a possibili prospettive di cure innovative. Ma negli ultimi 3-4 anni lo sforzo dei ricercatori, pur nell'ambito degli studi di base, si è andato orientando sempre di più verso processi di ricerca rivolti ad individuare soluzioni terapeutiche applicabili alla ricerca clinica.
Dei risultati più significativi in questa direzione forniamo qui una panoramica sommaria, essa riguarda due grandi aree: la correzione del difetto di base e la terapia antibatterica.

CORREZIONE DEL DIFETTO DI BASE

Correttori e potenziatori della proteina CFTR-DF508

Il successo ottenuto con Ivacaftor sul potenziamento di CFTR nei pazienti con mutazione G551D, ha rinforzato la grande gara per individuare farmaci capaci di consentire la maturazione e la collocazione sulla membrana delle cellule epiteliali di CFTR con mutazione DF508, la ben più diffusa mutazione in questa malattia. Oggi si sa che, se si ottiene questa "correzione", è possibile indurre la proteina a funzionare quasi normalmente (cioè a secernere cloro e quindi a idratare le secrezioni bronchiali) aggiungendo un farmaco "potenziatore", lo stesso Ivacaftor o analoghi. Sono in corso studi clinici proprio con la combinazione di due farmaci: il "correttore" Lumacaftor (VX-809) e il "potenziatore" Ivacaftor (VX-707, nome commerciale Kalydeco). Ma non sappiamo se questi farmaci saranno sufficientemente efficaci e se lo saranno in tutti i pazienti. E' la ragione per cui siamo alla ricerca di farmaci alternativi, che possano confrontarsi con quelli già in sperimentazione per offrire eventualmente soluzioni anche migliori o integrative a quelle esistenti.

Tra i progetti sostenuti dalla Fondazione segnaliamo i risultati promettenti di quattro linee di ricerca. Una riguarda una molecola derivata dal mondo vegetale, la **Trimetilangelicina**: da studi collaborativi tra Azienda ospedaliera universitaria di Verona, Università di Ferrara e Università di

Bari, questa molecola ha dimostrato di correggere la CFTR-DF508 e nel contempo di contrastare l'infiammazione dei tessuti. Analoga duplice azione, correttiva di CFTR e antinfiammatoria, sta rivelando il **Miglustat** (e suoi derivati), un farmaco già impiegato per altra malattia genetica (studi del Laboratorio di patologia molecolare dell'azienda ospedaliera di Verona). La proposta di un interessante correttore, denominato **Matrina**, viene da studi del Dipartimento di farmacia dell'Università di Genova. La quarta linea è quella portata avanti dal Laboratorio di genetica molecolare dell'istituto Gaslini di Genova, che ha individuato una classe di molecole, gli **Aminoariltiazoli**, con duplice azione: correttrice e potenziatrice di **CFTR**. Ottimizzare una molecola di questa classe potrebbe costituire un superamento della strategia di combinazione di due farmaci (correttore + potenziatore).

Farmaci per le mutazioni stop

Abbiamo conosciuto sinora un farmaco mirato a ripristinare la sintesi di proteina CFTR che viene interrotta nei pazienti FC portatori di una mutazione stop: si tratta del PTC124 o Ataluren. Questo farmaco ha dato risultati non del tutto soddisfacenti in uno studio clinico recentemente concluso. C'è pertanto bisogno di individuare farmaci alternativi con più ampia e maggiore attività rispetto ad Ataluren. Un progetto dell'Università di Palermo ha messo a punto e testato 12 **derivati del PTC124**, che stanno mostrando significativa attività di ripristino della sintesi CFTR bloccata. Un secondo progetto (Università di Ferrara e CNR di Bari) sta studiando altre strategie e altre molecole con lo stesso intento.

Potenziamento compensativo di canale alternativo per il cloro

Studi condotti presso il Laboratorio di Genetica dell'Istituto Gaslini di Genova e finanziati da FFC hanno scoperto nelle cellule epiteliali una proteina canale capace di secernere cloro indipendentemente dalla principale proteina CFTR. Si tratta del canale **TMEM16A**. L'interesse di questo canale sta nel fatto che potrebbe essere stimolato con appositi farmaci ad ampliare la sua funzione in assenza di quella predominante dipendente dal canale CFTR. In collaborazione tra il Laboratorio di genetica molecolare del Gaslini e il Laboratorio di biochimica dell'Università di Genova sono in corso studi per individuare tra gli **inibitori di chinasi** molecole capaci di stimolare la secrezione di cloro attraverso questo canale.

NUOVE TERAPIE ANTIBATTERICHE

Problema centrale nella fibrosi cistica è quello di combattere l'infezione broncopolmonare, causa di infiammazione polmonare progressiva, con ricadute nella durata e qualità della vita. I batteri più comunemente in causa (in particolare Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia e Stafilococco aureo meticillino-resistente) stanno diventando sempre più resistenti agli antibiotici di cui ci siamo efficacemente serviti finora. Vi è pertanto un forte investimento di ricerca per individuare nuove strategie per attaccare questi batteri, distruggendoli o privandoli della virulenza. Promettenti risultati si stanno ottenendo dagli studi finanziati da FFC nel campo dei cosiddetti peptidi antimicrobici e in quello di farmaci già impiegati nell'uomo per altre patologie infettive o parassitarie.

Peptidi antimicrobici

Si chiamano "peptidi antimicrobici" alcune molecole costituite da una corta catena di aminoacidi (in genere non più di 20, specie di proteine molto piccole). Queste sostanze sono secrete dagli epiteli di piante e animali, tra cui l'uomo, e rappresentano potenti mezzi di difesa di "prima linea". Esse si possono produrre anche artificialmente per sintesi chimica. Alcune di esse stanno rivelando spiccata azione verso alcuni batteri, anche resistenti ai tradizionali antibiotici. Il problema da superare è quello della possibile tossicità. Tra quelli risultati particolarmente attivi si stanno selezionando (o modificando) prodotti privi di tossicità. Ci sono nove progetti che hanno lavorato o stanno lavorando in questo campo. I peptidi individuati sono attivi soprattutto contro Pseudomonas aeruginosa: tra i più "maturi" segnaliamo in particolare M33, da studi dell'Università

di Siena, e POL7001, in studio per una applicazione aerosolica al Centro San Raffaele di Milano. Molto promettenti sono due peptidi derivati da quello naturale, catelicidina (Università di Trieste): BMAP-27 e BMAP-28 hanno mostrato forte attività sia battericida che anti-biofilm verso Ps. aeruginosa, ma anche B. cepacia e Stafilococco aureo.

In qualche misura affine ai peptidi antimicrobici è una proteina, chiamata **Pentraxina-3 (PTX-3)**, scoperta presso l'Istituto Humanitas di Milano, prodotta naturalmente dall'organismo umano con funzioni di difesa contro le infezioni e con spiccata attività antinfiammatoria. La proteina può essere prodotta anche con tecniche di ingegneria genetica. In collaborazione con il Centro San Raffaele di Milano ne è stata identificata una significativa attività antinfettiva ed una azione antinfiammatoria in modelli animali di infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa

Vecchi farmaci antimicotici e antiparassitari con funzioni nuove

Poter utilizzare nella FC farmaci già impiegati nell'uomo per altre patologie costituisce un forte vantaggio perché fa risparmiar fatiche, tempi e costi alla ricerca, essendo già spianata la strada della loro tolleranza nell'uomo. È toccata tale sorte a due farmaci con studi condotti in collaborazione tra le Università Roma 3 e La Sapienza e il Centro San Raffaele di Milano. Il primo è un farmaco antimicotico, la **Flucitosina**, largamente impiegato da molto tempo nelle infezioni fungine. Il secondo, la **Niclosamide**, è un vecchio farmaco antielmintico. Entrambi questi farmaci hanno dimostrato, con esperimenti in vitro e in vivo, una spiccata attività anti-biofilm di Pseudomonas aeruginosa e quindi capaci di contrastare la capacità infettante di questo batterio.

Molto promettente contro B. Cepacia si sta rivelando anche un **composto pirimidinico**, da studi collaborativi tra Università di Pavia e Università di Firenze.

Le molecole esitate da questi studi meritano ora di seguire una via di sviluppo per diventare farmaci applicabili nell'uomo: bisogna accertarne l'innocuità, la capacità di assorbimento, il destino (farmacocinetica) dopo la somministrazione all'organismo vivente. Questo richiede un notevole investimento di risorse che solo parzialmente potranno derivare dalle Università e dalla Fondazione. E' la ragione per cui ci stiamo rivolgendo all'industria farmaceutica, quella in particolare interessata a sviluppare farmaci "orfani", cioè impiegabili in malattie non comuni. La Fondazione, con il supporto tecnico di un' Agenzia specializzata in questo processo di mediazione, sta ora proponendo ad alcune Aziende farmaceutiche questi risultati.

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona

Codice fiscale: 93100600233

Presidente
VITTORIANO FAGANELLI

Direttore Scientifico
GIANNI MASTELLA

Presidente Comitato Scientifico
LUCIO LUZZATTO

Consiglio di Amministrazione
Presidente Vittoriano Faganelli
Consiglieri Eugenio Bertolotti, Andrea Bolla, Luigi Bozzini, Sandro Caffi, Paolo Del Debbio, Giuseppe Ferrari, Anna Maria Giunta, Gianni Mastella, Michele Romano, Luciano Vettore

Direzione scientifica
Direttore scientifico Gianni Mastella

Comitato di consulenza scientifica
Presidente Lucio Luzzatto
Consulenti Giorgio Berton, Paola Bruni, Roberto Buzzetti, Gerd Doering

SERVIZI FFC
Presidenza e Segreteria
(V. Faganelli, G. Cadoni, F. Lavarini)
Tel.: 045 8123438-3597 – Fax 045 8123568
fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it
gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it
federica.lavarini@fibrosicisticaricerca.it
Direzione Scientifica (G. Mastella)
Tel. 045 8123567
gianni.mastella@ospedaleuniverona.it
Vicedirettore Scientifico (G. Borgo)
Tel. 045 8127027 – 346 5126013
borgograziella@gmail.com
Direzione di Gestione (G. Zanferrari)
Tel. 045 8127028 – 333 3665597
giuseppe.zanferrari@gmail.com
Amministrazione (E. Fabietti, G. Cadoni)
Tel. 045 8123597 – 7029
gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it
Comunicazione
(M. Zanolli, R. Perbellini, S.Chignola, F. Lavarini, M. Cevese)
Tel. 045 8123599 - 7026 - 7025 - 3438
comunicazione.ffc@ospedaleuniverona.it
Ufficio stampa (P. Adami)
Tel.: 045 581893
patrizia@clabcomunicazione.it
Eventi/fund raising (G. Buemi, L. Fratta)
Tel. 045 8127033-7032
giusy.buemi@fibrosicisticaricerca.it
346 5121780
laura.fratta@fibrosicisticaricerca.it
346 5122996
Coordinamento delegazioni, Gruppi, Volontari FFC (J. Bianchetti, M. Giacopuzzi, A. Chevalier)
Tel. 045 8123605-3604
346/5115225
jessica.bianchetti@fibrosicisticaricerca.it
marina.giacopuzzi@fibrosicisticaricerca.it
sito internet:
www.fibrosicisticaricerca.it

ISTITUTO ITALIANO DONAZIONE
DONARE CON FIDUCIA

Certificazione IID 2008/10
Aderiamo agli standard
della Carta della Donazione

Delegazioni della Fondazione

Avellino	349 3940749
Bari - Molfetta	347 6174356
Belluno	0437 943360
Bergamo - Trescore Balneario	338 4276716
Bergamo - Villa D'alme'	335 8369504
Biella	331 9028525
Bologna	348 1565099
Cagliari	329 6241193
Catania	340 7808686
Catanzaro - Soverato	347 5283975
Cecina	340 6113886
Cosenza	349 0519433
Cosenza 2	347 9041138
Cuneo - Alba	333 6301943
Fermo	339 4758897
Ferrara	347 4468030
Foggia	320 4848190
Genova	348 1634818
Imola	347 9616369
Latina	328 8042186
Lecce	328 8957499
Livorno	0586 808093
Lodi	347 0969534
Lucca	340 3436289
Mantova	335 7077280
Messina	349 7109375
Milano	335 456809
Napoli	338 8099917
Napoli - Pompei	081 679151
Novara	331 7287449
Padova - Monselice	042 974085
Parma	0521 386303
Pavia	338 3950152
Pesaro	347 0191092
Pescara	347 0502460
Ragusa - Vittoria - Catania 2	338 6325645
Reggio Calabria	320 7042460
Reggio Emilia	0522 874720
Roma 1	06 30889168
Roma 2	339 7744458
Roma - Monterotondo	349 6500536
Romagna	338 8041788
Rovigo	349 1252300
Salerno	320 4229443
Sondrio - Valchiavenna	338 3133275
Taranto	320 8715264
Teramo	349 6067242
Torino	328 8352087
Trapani - Marsala	333 7240122
Treviso - Montebelluna	335 8413296
Treviso - Trevignano	340 6749202
Verona	347 8480516
Verona - Bussolengo	328 2316828
Verona - Cerea "Il Sorriso di Jenny"	339 4312185
Verona - Lago Di Garda	348 7632784
Verona - Legnago	328 7140334
Verona - Valdadige	340 6750646
Verona - Valpolicella	339 3316451
Varese	347 8347126
Venezia	347 9241940
Verbania E V.C.O.	338 2328074
Vibo Valentia	347 0896060
Vicenza	333 8877053
Viterbo	339 2107950

Gruppi di sostegno della Fondazione

Alessandria - Valle Scrivia	347 3095778
Arezzo	331 3700605
Barletta	0883 519569
Bergamo - Isola Bergamasca	349 5002741
Bologna - Monte S. Pietro	051 6760729
Bolzano - Val Badia	0474 520127
Brindisi - Latiano	329 7027837
Como - Dongo	333 6846302
Cremona - Genivolta	347 9345030
Crotone	340 7784226
Ferrara - Comacchio	339 6511817
Foggia - Manfredonia	347 50125700
Foggia - San Severo	334 9370137
Genova	010 3538371
Genova - Cavi Di Lavagna	349 3152910
Gorizia - Grado	328 6523404
Imperia	333 2163849
Imperia - Ospedaletti	335 5881657
Torino - Ivrea	335 7716637
La Spezia - Sarzana	388 6036651
Matera - Montescaglioso	329 6016214
Milano - Brugherio	039 2873024
Milano - Bussero	340 5327647
Milano - Seregno	338 4848262
Napoli - Cicciano	335 6551613
Oristano - Riola Sardo	349 2550467
Palermo	334 5300531
Perugia - Citta' Di Castello	320 9273469
Roma Est	331 3633978
Rovigo - Adria	347 8497842
Savona - Spotorno	338 8775863
Torino - Chivasso	011 9172055
Trento - Ass.Ne Trentina Fc	340 5228888
Varese - Samarate "Terremoto Team"	345 2287044
Venezia	349 8707627
Venezia - S. Maria Di Sala "Andrea"	347 4677611
Verona "Rita"	347 6064471
Verona - Val D'alpone	328 9688473
Vicenza - Sarcedo	333 2679212

PER DONAZIONI E VERSAMENTI

- **c/c postale n. 18841379**
- **Bonifico Unicredit Banca (senza commissione presso questi sportelli): IT 47 A 02008 11718 000102065518**
- **SWIFT-BIC code (per pagamenti dall'estero) UNCRITM1N58**
- **Bonifico Banco Popolare di Verona: IT 92 H 05034 11708 000000048829**
- **On-line sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it**
- **5x1000 alla FFC n. 93100600233**

Le donazioni sono deducibili fino al 10% del reddito complessivo e comunque non oltre 70.000 euro/anno (art. 14 legge n. 80/2005)

ffc
Fondazione Ricerca
Fibrosi Cistica - Onlus
italian cystic fibrosis research foundation
www.fibrosicisticaricerca.it