fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

IX SEMINARIO DI PRIMAVERA

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI DELLA RICERCA IN FIBROSI CISTICA

RISULTATI PROMETTENTI

Verona, 14 maggio 2011

Con il patrocinio di

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

SOCIETA ITALIANA FIBROSI CISTICA

LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA - ONLUS

il contributo di

Chiesi

e l'ospitalità di

BANCA POPOLARE DI VERONA
GRUPPO BANCO POPOLARE

Redazione: Gianni Mastella, Graziella Borgo, Tecla Zarantonello
In copertina, acrilico di Saba Ferrari
Grafica e impaginazione: Ada Frapporti
Stampato nel maggio 2011 da Tipografia Artigiana - San Giovanni Lupatoto (VR)

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

IX SEMINARIO DI PRIMAVERA

Progressi recenti e sviluppi futuri nella ricerca in fibrosi cistica

La rete italiana per la Ricerca FC
Risultati promettenti

Verona, 14 Maggio 2011

Sala Convegni della Banca Popolare di Verona

SOMMARIO

Presentazione 3

Nuove conoscenze sulla proteina CFTR e gli studi per correggere il difetto di base FC (Luis J.V. Galietta) 4

Infezione & infiammazione: progressi recenti e sviluppi futuri della ricerca di base e traslazionale (Alessandra Bragonzi) 6

La ricerca clinica ed epidemiologica in fibrosi cistica (Cesare Braggion) 9

Appendici 12

Dati essenziali sull'attività FFC di promozione e sostegno alla ricerca 12

Istituti e Laboratori della Ricerca FFC 14

Alcune campagne FFC di raccolta fondi (2005-2010) 17

Delegazioni e Gruppi di Sostegno FFC 18

Pubblicazioni scientifiche FFC 20

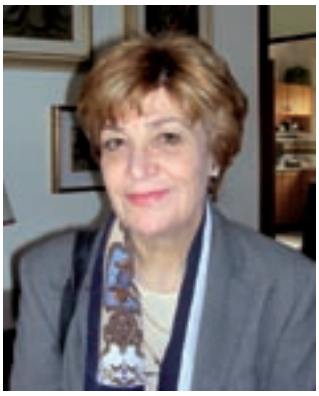
PRESENTAZIONE

Il Seminario di Primavera, dedicato ad informare sullo stato di avanzamento della ricerca in fibrosi cistica, ha una tradizione di 9 anni. Sono stati anni di intenso lavoro nel mondo scientifico impegnato ad aprire nuove strade di conoscenza e di cura della malattia. È stato un percorso nel quale la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica ha offerto un contributo sostanziale, favorendo l'inserimento a pieno titolo nella rete di ricerca internazionale di numerosi gruppi e istituti di ricerca italiani. Di questo percorso viene offerta in questo IX Seminario una sintesi organica, intesa ad evidenziare il notevole sforzo collaborativo della rete di ricerca italiana, che è andata sempre più allargandosi e sempre più integrandosi intorno a progetti strategici su linee innovative. Il Seminario intende anche dar rilievo ai risultati più significativi ottenuti in questi anni, quelli che più si affiancano, integrandosi, ai risultati prodotti in altri paesi di grande tradizione scientifica.

L'incontro di quest'anno viene dedicato in particolare ad un pubblico "laico", formato da persone malate, loro famigliari ed amici, ma anche ai numerosi sostenitori della Fondazione, a quel mondo del volontariato, presente in tutte le regioni italiane, che ha scelto di fare squadra intorno a questa Fondazione per sostenere la ricerca FC: sono singole famiglie, ma soprattutto Delegazioni e Gruppi di sostegno formalmente costituiti, che diffondono informazione e raccolgono fondi organizzando tante piccole e grandi iniziative. Questa grande squadra avrà dopo il Seminario la sua riunione annuale, mirata a costruire il senso ed il metodo di questo impegno comune. A tutti loro si sente il bisogno di elargire un sentimento misto di riconoscenza ed incoraggiamento, consapevoli che sostenere la causa della ricerca, per una malattia che ancora attende cure risolutive, richiede capacità di guardare intelligentemente al futuro agendo intensamente insieme nel presente.

Questa brochure riporta brevi sommari di quanto viene riferito nel Seminario e inserisce in appendice alcuni dati essenziali sul profilo scientifico, amministrativo e organizzativo della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, per un approccio elementare a questa realtà sociale che vorremmo fosse più conosciuta.

Prof. Gianni Mastella
Direttore Scientifico
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



Il Seminario è moderato dalla Dott.ssa Graziella Borgo,
Vice-Direttore Scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica.

La Dr.ssa Borgo coordina anche la videoregistrazione del Seminario,
che è disponibile on-line (www.fibrosicisticaricerca.it)
a partire dal 18 maggio.

Luis J.V. Galietta
Laboratorio di Genetica Molecolare,
Istituto Giannina Gaslini, Genova

NUOVE CONOSCENZE SULLA PROTEINA CFTR E GLI STUDI PER CORREGGERE IL DIFETTO DI BASE FC

Poco più di vent'anni separano la scoperta del gene CFTR, avvenuta nel 1989, dai giorni nostri, in cui assistiamo ai primi risultati positivi di terapie sperimentali che mirano alla correzione del difetto di base nella fibrosi cistica (FC). Dopo la scoperta del gene CFTR si pensò subito di poter utilizzare la terapia genica come strategia efficace, facendo arrivare il gene sano alle cellule malate dei polmoni, possibilmente attraverso le stesse vie aeree. Tuttavia, i tentativi di terapia genica andarono incontro ad alcuni ostacoli di natura biologica che ne limitarono fortemente l'efficacia. Infatti, l'uso di vettori virali (es. adenovirus) per trasferire il gene CFTR doveva fronteggiare il problema della risposta immunitaria da parte del paziente. D'altra parte, l'uso di vettori non virali incontrava problemi di scarsa efficacia di trasferimento e d'innesco di fenomeni infiammatori.

Ostacoli alla terapia genica

In presenza di questi insuccessi della terapia genica, alla fine degli anni '90 si pensò di affrontare il difetto di base FC con un approccio farmacologico, anche grazie alle conoscenze che nel frattempo la ricerca di base aveva fornito. Già si sapeva infatti che la proteina CFTR è un canale ionico, deputato al trasporto di ioni cloruro. Inoltre, diversi studi avevano dimostrato il meccanismo con il quale le mutazioni FC causano la perdita di funzione *(figura 1)*.

Alcune di queste, definite di classe I, causano la produzione di una proteina tronca non funzionale. La mutazione FC più frequente, ΔF508, assegnata alla classe II, causa invece due tipi di difetto: a) un arresto della maturazione della proteina che resta quindi intrappolata all'interno della cellula anziché migrare sulla membrana cellulare, sua sede elettiva di funzione; b) una ridotta capacità della proteina di rimanere nello stato attivo. Esistono inoltre mutazioni di classe III che somigliano in parte alla mutazione ΔF508 perché, pur non causando un difetto di maturazione della proteina CFTR, ne diminuiscono fortemente l'attività. Altri risultati importanti provenienti dalla ricerca di base dimostravano che l'effetto delle mutazioni di classe I, II e III non era irreversibile ma poteva invece essere corretto in vitro, almeno parzialmente, con composti chimici. Queste conoscenze hanno costituito il punto di partenza per lo sviluppo di programmi di ricerca rivolti all'identificazione di farmaci per il difetto di base *(figura 2)*. A questo sforzo hanno partecipato anche laboratori finanziati dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC). La ricerca rivolta alla comprensione e correzione del difetto di base si è articolata principalmente su quattro fronti:

Nuova frontiera: farmaci per il difetto di base

1) la ricerca diretta di composti chimici attivi mediante screening su cellule in coltura con sistemi automatizzati;
2) lo studio dell'interazione della proteina CFTR con altre proteine intracellulari con lo scopo di trovare nuovi bersagli terapeutici;
3) lo studio della struttura della proteina CFTR allo scopo di comprenderne il funzionamento e le alterazioni causate dalle mutazioni;
4) la modulazione di altri canali ionici per aggirare l'ostacolo rappre-

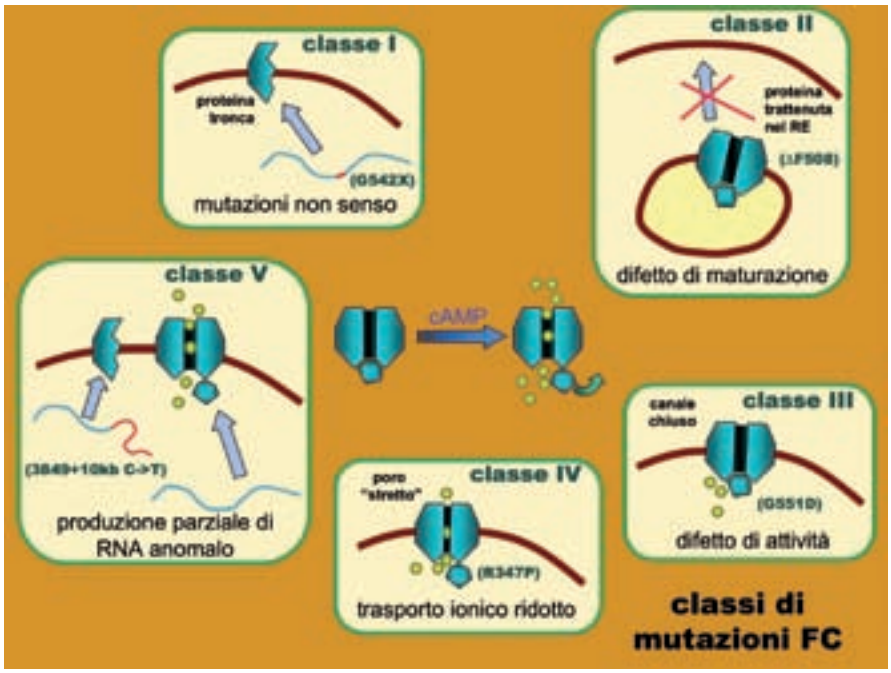


Figura 1. **Le classi di mutazioni FC.** Le varie mutazioni che causano FC sono state raggruppate in cinque diverse classi a seconda del meccanismo con il quale determinano la perdita di funzione della proteina CFTR. Alla classe I appartengono mutazioni come G542X che interrompono la sintesi della proteina, che rimane quindi tronca. Alla classe II appartiene la mutazione ΔF508 che provoca un difetto di maturazione: la proteina non raggiunge la superficie della cellula ma rimane intrappolata nel reticolo endoplasmatico (RE). Le mutazioni di classe III impediscono al poro della proteina CFTR di aprirsi bloccando quindi il passaggio degli ioni cloruro. Le classi IV e V comprendono invece mutazioni con effetto meno grave che permettono una funzione parziale della proteina mutata. La comprensione del meccanismo d'azione delle mutazioni FC è importante per poter sviluppare delle soluzioni terapeutiche mirate.

sentato dalla proteina CFTR mutata (terapia sostitutiva).

La ricerca diretta di farmaci è stata favorita dallo sviluppo di nuove tecnologie, con le quali si possono valutare migliaia di composti chimici al giorno utilizzando cellule opportunamente ingegnerizzate. In questo modo sono stati identificati potenziatori e correttori, cioè molecole in grado di correggere i difetti associati a mutazioni di classe II e III. Ricordiamo ad esempio le 1,4-diidropiridine, il corr-4a, il miglustat e l'MPB-07 (1-5). Più recentemente la trimetilangelicina è stata proposta come potenziatore in grado di assicurare anche un effetto anti-infiammatorio (6).

CFTR interagisce con altre proteine

Su un altro fronte, lo studio delle proteine che interagiscono con CFTR ha rivelato un complesso sistema di molecole, tra le quali NHERF1, che hanno un effetto importante sul destino della proteina CFTR stessa (7-8). Una migliore comprensione di questi meccanismi può aiutare nello sviluppo di strategie farmacologiche per aumentare la permanenza della proteina mutata sulla membrana cellulare.

Al tempo stesso, lo studio della struttura tridimensionale della proteina CFTR ha allargato ulteriormente le nostre conoscenze sui meccanismi di base alterati dalle mutazioni FC. Le mutazioni di classe II e III sembrano infatti compromettere il modo con il quale le diverse regioni della proteina CFTR interagiscono l'una con altra, determinando quindi instabilità. Queste informazioni possono facilitare la progettazione di nuovi potenziatori e correttori o il miglioramento di quelli già esistenti (9-11).

Infine, la correzione del difetto di trasporto di ioni causato dalla perdita di funzione della proteina CFTR può in teoria essere affrontata agendo su altri canali ionici. Ad esempio, stimolando il trasporto di cloruro attraverso canali ionici alternativi si potrebbe in teoria aggirare il difetto di base. Nel 2008, uno studio finanziato anche dalla FFC ha identificato una nuova proteina, chiamata TMEM16A (12). Questa proteina funziona da canale del cloruro e la sua attività non è compromessa dalle mutazioni FC. Attualmente, gli studi in corso cercano di capire se TMEM16A possa essere stimolata direttamente con farmaci opportuni e se la sua attivazione sia effettivamente in grado di compensare il deficit di CFTR. Un altro canale ionico su cui concentrano la loro attenzione alcuni ricercatori è il canale del sodio ENaC. Questa è una proteina che ha una funzione che si può definire contraria a quella di CFTR. Il trasporto di sodio (suo assorbimento dall'esterno all'interno della cellula) da parte di ENaC ha infatti un effetto "peggiorativo" nei confronti della FC. Pertanto l'inibizione di ENaC attraverso farmaci o acidi nucleici silenzianti potrebbe migliorare l'idratazione delle vie aeree nei pazienti FC (13).

La ricerca di base ha mostrato varie vie che si possono percorrere per cercare di correggere il difetto di trasporto ionico nella FC. I risultati positivi che emergono da studi clinici effettuati con il potenziatore VX-770, sviluppato dalla Vertex Pharmaceuticals, dimostrano che l'approccio farmacologico è percorribile. Sono però necessari ulteriori sforzi che devono vedere un'interazione ancora più stretta tra ricercatori di base, ricercatori clinici, enti finanziatori e industria farmaceutica.

Riferimenti bibliografici ad alcuni degli studi supportati da FFC

1) Pedemonte N, Diena T, Caci E, Nieddu E, Mazzei M, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O, Galietta LJ (2005) Antihypertensive 1,4-dihydropyridines as correctors of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel gating defect caused by cystic fibrosis mutations. Mol Pharmacol 68:1736-1746. **Progetto FFC 3/2003**

2) Pedemonte N, Lukacs GL, Du K, Caci E, Zegarra-Moran O, Galietta LJ, Verkman AS (2005) Small-molecule correctors of defective ΔF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. J Clin Invest 115:2564-2571. **Progetto FFC 3/2003**

3) Dechecchi MC, Nicolis E, Bezzerri V, Vella A, Colombatti M, Assael BM, Mettey Y, Borgatti M, Mancini I, Gambari R, Becq F, Cabrini G (2007) MPB-07 reduces the inflammatory response to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis bronchial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 36:615-624. **Progetto FFC 14/2004**

4) Dechecchi MC, Nicolis E, Norez C, Bezzerri V, Borgatti M, Mancini I, Rizzotti P, Ribeiro CM, Gambari R, Becq F, Cabrini G (2008) Anti-inflammatory effect of miglustat in bronchial epithelial cells. J Cyst Fibros 7:555-565. **Progetto FFC 16/2006**

5) Pedemonte N, Boido D, Moran O, Giampieri M, Mazzei M, Ravazzolo R, Galietta LJ (2007) Structure-activity relationship of 1,4-dihydropyridines as potentiators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. Mol Pharmacol 72:197-207. **Progetto FFC 3/2006**

6) Tamanini A, Borgatti M, Finotti A, Piccagli L, Bezzerri V, Favia M, Guerra L, Lam-

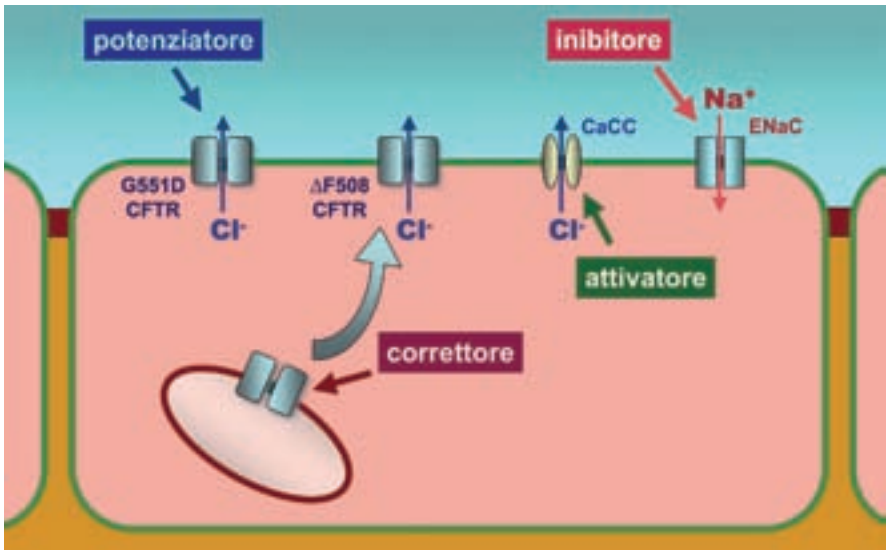


Figura 2. **Farmaci per il difetto di base in FC.** La correzione del difetto di trasporto ionico nella FC può essere affrontato in vari modi, almeno dal punto di vista teorico. Il difetto di attività associato alle mutazioni di classe III può essere ridotto notevolmente da composti chimici, chiamati potenziatori, che stimolano l'attività della proteina CFTR permettendo il passaggio degli ioni cloruro (Cl-). Il difetto di maturazione tipico della mutazione ΔF508 richiede invece altri tipi di farmaci, chiamati correttori, che favoriscono l'uscita della proteina mutata dal reticolo endoplasmatico. Bisogna ricordare che ΔF508 provoca anche un difetto di attività, seppure meno marcato rispetto alle mutazioni di classe III, per cui questa mutazione potrebbe richiedere anche il trattamento con un potenziatore. Il difetto di base nella FC potrebbe anche essere trattato agendo su altri canali ionici diversi da CFTR. Ad esempio, la stimolazione dei canali del cloruro attivati da calcio (CaCC) potrebbe essere ottenuta utilizzando attivatori opportuni. In questo modo si aggirerebbe l'ostacolo costituito dalla proteina CFTR mutata. Un'altra possibilità è quella di favorire l'idratazione della superficie delle vie aeree attraverso l'inibizione del canale del sodio (Na+) ENaC.

pronti I, Bianchi N, Dall'Acqua F, Vedaldi D, Salvador A, Fabbri E, Mancini I, Nicolis E, Casavola V, Cabrini G, Gambari R (2011) Trimethylangelicin reduces IL-8 transcription and potentiates CFTR function. Am J Physiol 2011 300:L380-L390. **Progetti FFC 13/2007, FFC 18/2009, e FFC 17/2010**

7) Fanelli T, Cardone RA, Favia M, Guerra L, Zaccolo M, Monterisi S, De Santis T, Riccardi SM, Reshkin SJ, Casavola V (2008) Beta-oestradiol rescues DeltaF508CFTR functional expression in human cystic fibrosis airway CFBE41o- cells through the up-regulation of NHERF1. Biol Cell 100:399-412. **Progetto FFC 1/2005**

8) Favia M, Guerra L, Fanelli T, Cardone RA, Monterisi S, Di Sole F, Castellani S, Chen M, Seidler U, Reshkin SJ, Conese M, Casavola V (2010) Na+/H+ exchanger regulatory factor 1 overexpression-dependent increase of cytoskeleton organization is fundamental in the rescue of F508del cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human airway CFBE41o- cells. Mol Biol Cell 21:73-86. **Progetto FFC 2/2007**

9) Moran O, Galietta LJ, Zegarra-Moran O (2005) Binding site of activators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the nucleotide binding domains. Cell Mol Life Sci 62:446-60. **Progetto FFC 2/2003**

10) Bisignano P, Moran O (2010) Molecular dynamics analysis of the wild type and ΔF508 mutant structures of the human CFTR-nucleotide binding domain 1. Biochimie 92:51-57. **Progetto FFC 4/2006**

11) Galeno L, Galfrè E, Moran O (2011) Small-angle X-ray scattering study of the ATP modulation of the structural features of the nucleotide binding domains of the CFTR in solution. Eur Biophys J (in stampa). **Progetto FFC 2/2008**

12) Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeffer U, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O, Galietta LJ (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science 322: 590-594. **Progetto FFC 3/2006**

13) Melani R, Galietta LJ, Zegarra Moran O (2009) Analysis of ion transport in the airway epithelium using RNA interference. Curr Opin Mol Ther 11:282-291. **Progetto FFC 4/2006**

Alessandra Bragonzi
Responsabile del Servizio alla Ricerca FC: CFaCore. Infezioni e Fibrosi Cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor

INFEZIONE & INFIAMMAZIONE: PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI DELLA RICERCA DI BASE E TRASLAZIONALE

Infezione ed infiammazione delle vie aeree sono tra i principali fattori che contribuiscono alla morbidità e mortalità nei pazienti con fibrosi cistica (FC). Il danno polmonare è causato da un circolo vizioso, in cui la disidratazione del liquido superficiale delle vie aeree e l'accumulo di muco portano ad infezioni straordinariamente tenaci e ad una risposta infiammatoria esagerata. Un punto chiave per comprendere la patogenesi della patologia polmonare FC è quello di stabilire se un'eccessiva risposta infiammatoria sia il semplice risultato di un'infezione cronica oppure possa essere, almeno in parte, dissociata dalle infezioni batteriche e più strettamente dipendente dal difetto di base. Questa questione rimane ancora controversa e risultati recenti hanno deposto sia contro che a conferma di un ruolo dell'eccessiva infiammazione nella patologia polmonare FC. Gli studi su tre diversi modelli animali (topi, maiali e furetti) sviluppati negli ultimi anni sono stati informativi nel capire meglio la genesi della malattia.

I modelli animali aiutano a capire come si sviluppa la malattia

Il topo che esprime in eccesso il canale epiteliale del sodio ENaC nelle vie aeree ha una malattia polmonare simil-FC anche in assenza di infezione batterica [1]. Il topo con tale anomalia nasce con polmoni sani ma ben presto ha ostruzione delle vie aeree, con muco disidratato. Questi topi, pur mantenuti in ambiente sterile (e quindi senza batteri) sviluppano anche infiammazione polmonare e, quando vengono posti in contatto con batteri, sono incapaci di eliminarli. Dati generati in maialini neonati CFTR -/- (senza proteina CFTR), con una struttura anatomica simile all'uomo, indicano che il polmone non presenta alcun segno di infiammazione sia a livello cellulare che riguardo all'accumulo di IL-8 (interleukina-8) nel lavaggio broncoalveolare [2]. In seguito si presentano ostruzione polmonare, difficoltà ad eliminare l'infezione batterica ed infiammazione [3]. I furetti CFTR -/- mostrano una predisposizione all'infezione polmonare fin dal primo periodo post-natale [4]. L'osservazione a lungo termine di questi modelli sarà fondamentale in futuro per aiutarci a comprendere come la malattia si sviluppa nei bambini e nei giovani adulti e come possiamo intervenire con nuove terapie.

Contrastare l'eccesso di infiammazione: uno dei cardini della ricerca FC

Nuove strategie per contenere la progressiva infiammazione polmonare

La risposta infiammatoria eccessiva associata e/o dissociata ad infezioni batteriche porta progressivamente alla distruzione dei tessuti polmonari ed infine all'insufficienza respiratoria. I malati FC non hanno molti farmaci a disposizione contro l'infiammazione polmonare e i pochi disponibili, il cortisone in particolare, hanno non trascurabili effetti collaterali. Contrastare l'eccesso di infiammazione con nuovi farmaci rappresenta pertanto uno degli obiettivi fondamentali della ricerca. Numerosi sono stati gli studi di ricerca di base finanziati dalla Fondazione FFC che hanno contribuito in modo significativo ad identificare nuovi bersagli molecolari e nuove interazioni fra le proteine che attivano o spengono la risposta infiammatoria (Progetti FFC: Zazzeroni 17/2004; Dechecchi 14/2004; Raia 16/2004; Chanson 19/2009; DeRose 20/2009;

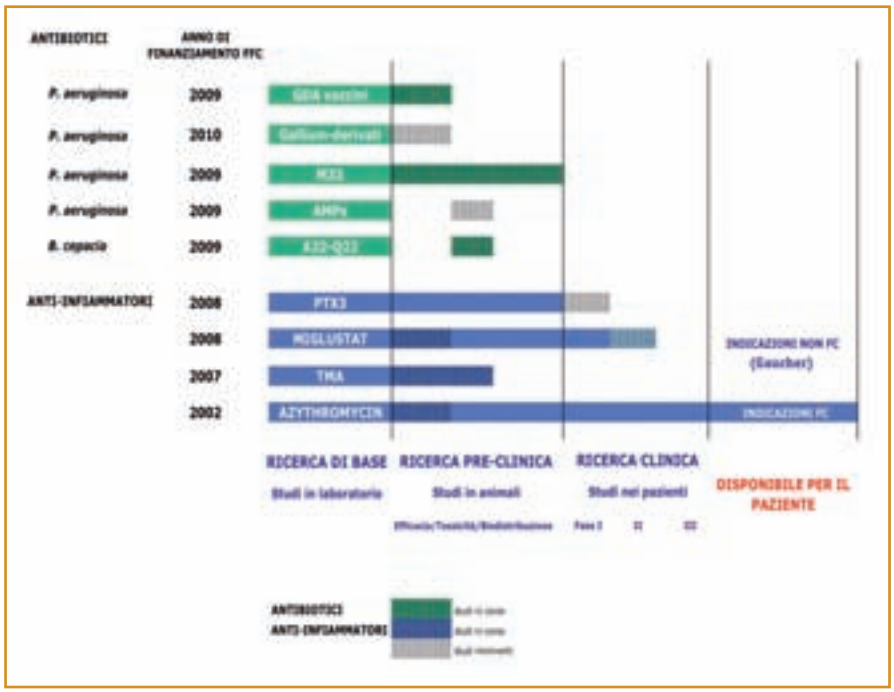


Figura 1. **La "pipeline" della FFC.** La FFC promuove la ricerca traslazionale perseguendo nuove opportunità per futuri farmaci da sviluppare. Vengono riportati nello schema quei farmaci che sono attualmente in fase di sperimentazione pre-clinica in modelli animali e ricevono finanziamenti dalla FFC.

Romano 12/2005; Bazzoni 13/2004; Romani 21/2010; Battistoni 11/2006, 11/2008; Pompella 11/2005, 22/2009). Inoltre, negli ultimi anni, ci sono stati notevoli progressi nell'identificazione di nuovi farmaci con potenziale terapeutico ed alcuni progetti hanno raggiunto la sperimentazione pre-clinica in modelli animali *(figura 1)*.

Farmaci con doppia azione: antinfiammatoria e correttrice/ potenziatrice di CFTR difettosa

Il ***miglustat*** è una sostanza già impiegata in un'altra malattia genetica, la malattia di Gaucher. In FC, il miglustat corregge la proteina CFTR con mutazione DF508 [5] e contrasta l'infiammazione polmonare [6]. È in corso in Europa uno studio di fase II su malati CF per valutarne il potenziale terapeutico come correttore. La capacità del miglustat di ridurre la risposta infiammatoria è legata alla sua azione inibitrice della glucosilceramide sintetasi, enzima essenziale per la sintesi della maggior parte dei glicosfingolipidi (grassi particolari implicati nella catena della risposta infiammatoria). Sono in corso studi pre-clinici, finanziati dalla Fondazione FFC, per valutare l'azione anti-infiammatoria del Miglustat in modelli animali di infezione polmonare da *P. aeruginosa* (Progetti FFC: Cabrini, 16/2006; Dechecchi, 12/2008, 16/2010). Il Miglustat si colloca tra imigliori candidati al trattamento della FC sia per il potenziale terapeutico ma anche perché è un farmaco non tossico e già approvato per l'utilizzo nell'uomo.

Uno screening di estratti di piante medicinali in modelli cellulari ha permesso l'identificazione di una classe di molecole a potente effetto antinfiammatorio. Uno di questi farmaci in particolare, la ***trimetilangelicina (TMA),*** ha rivelato tale effetto tramite l'inibizione dell'interazione tra il fattore di trascrizione nucleare NK-kB (proteina al centro dei meccanismi di risposta infiammatoria) e il promotore del gene IL-8 (che produce una potente molecola pro-infiammatoria) [7]. TMA ha mostrato anche una consistente azione potenziatrice sulla secrezione di cloro CFTR-dipendente. Pertanto TMA si presenta come un farmaco potenzialmente interessante per il malato FC per la sua duplice azione di correzione del difetto di base e di contenimento della risposta infiammatoria polmonare (Progetti FFC: Cabrini, 13/2007; Gambari, 18/2009, 17/2010). Il potenziale terapeutico del TMA è in corso di valutazione in studi di efficacia in topi che sviluppano patologie simili alla FC.

Un farmaco con duplice azione: antibatterica e antinfiammatoria

La ***pentrassina lunga (PTX3)*** si avvicina alla "translazione" al malato. PTX3 viene prodotta da varie cellule dell'organismo, è un recettore solubile dell'immunità innata (la prima linea di difesa dell'organismo contro gli agenti infettivi) e coinvolta nel riconoscimento dei microrganismi patogeni, tra cui *P. aeruginosa*, e nella infiammazione. La molecola è stata sperimentata su modelli murini di infezione cronica polmonare da *P. aeruginosa*, e ha dimostrato di ridurre la carica batterica, l'infiammazione e il danno polmonare (Progetti FFC: Garlanda, 14/2008, 18/2010) [8]. Sono in corso studi preclinici che permetteranno di stabilire l'efficacia su topi FC.

I "macrolidi" sono una famiglia di antibiotici che stanno rivelando proprietà importanti, al di là di quelle convenzionali contro i microbi: possono agire anche come potenti anti-infiammatori. L'***azitromicina*** fa parte di questa famiglia, agisce come antibiotico e come tale è utilizzato in clinica. Tuttavia, il meccanismo alla base del suo effetto antinfiammatorio, dimostrato soprattutto in laboratorio piuttosto che nell'uomo, rimane controverso. Negli studi condotti sull'azitromicina con finanziamento della Fondazione FFC vengono affrontati gli aspetti dei meccanismi d'azione (Progetti FFC: Melotti, 03/2002, 10/2005, 17/2006; Leal 15/2008). I risultati indicano che l'azitromicina riduce i livelli di TNF-alfa e NFkB ed ha anche un potenziale anti-ossidante [9] [10]. Queste evidenze stimolano nuovi studi clinici di efficacia in pazienti non infetti da *P. aeruginosa*.

Nuovi bersagli e strategie per combattere l'infezione broncopolmonare

Alcuni batteri trovano nelle vie respiratorie del malato di FC un terreno particolarmente favorevole al loro insediamento e alla loro persistenza: l'infezione che ne deriva tende a cronicizzare procurando danno progressivo e irreversibile ai polmoni. *P. aeruginosa* rimane il patogeno più rilevante nella FC, seguito da *Staphylococcus aureus*, tra cui MRSA (Stafilococco aureo meticillino-resistente), Haemophilus influenzae, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*.

Accanto a questi patogeni tradizionali si fanno strada una serie di altri patogeni, tra cui gli anaerobi (batteri che vivono in ambienti poveri di ossigeno), che non vengono attualmente diagnosticati e la cui rilevanza clinica rimane controversa [11]. Questi batteri tendono a modificare nel tempo la loro virulenza e ad ac-

quisire resistenza agli antibiotici di uso corrente. Sebbene P. aeruginosa sia il patogeno più importante nella malattia polmonare FC, attualmente non esistono nuovi farmaci anti-*Pseudomonas* in sviluppo clinico ma le ricerche sono concentrate sul miglioramento della somministrazione di farmaci già in uso per via inalatoria [12] [13]. Solo recentemente è stato individuato un nuovo antibiotico della famiglia dei "peptidomimetici" che potrebbe diventare presto utile in ambito clinico [14].

L'obiettivo primario della ricerca rimane quello di identificare nuovi bersagli utili ad impedire la cronicizzazione dell'infezione e vincere la resistenza al trattamento. Disarmare il batterio interferendo con i suoi fattori di virulenza, tra cui il "quorum sensing" (sistema che consente ai batteri di aggregarsi in colonie protette da una barriera, il "biofilm", contro le difese dell'ospite e gli antibiotici), impedire l'approvvigionamento di viveri interferendo con il metabolismo del ferro, o neutralizzare proteine indispensabili alla sopravvivenza del batterio rappresentano alcune delle strategie. Numerosi sono stati gli studi di ricerca di base finanziati dalla Fondazione FFC negli ultimi anni con l'obbiettivo di identificare nuovi bersagli batterici (Progetti FFC: Venturi, 10/2003, 09/2007, 9/2005; Visca, 10/2007; Molinaro, 08/2007, 11/2010; Leoni, 2008/08). Alcuni di questi progetti stanno ora progredendo verso la fase di sviluppo di nuovi inibitori che potranno essere utili nel combattere l'infezione (Progetti FFC: Polissi, 10/2008; Bertoni, 06/2008; Landini, 2006/09; Bonomi, 2007/06; Silipo, 2009/16; Gennaro, 12/2009) *(figura 1)*.

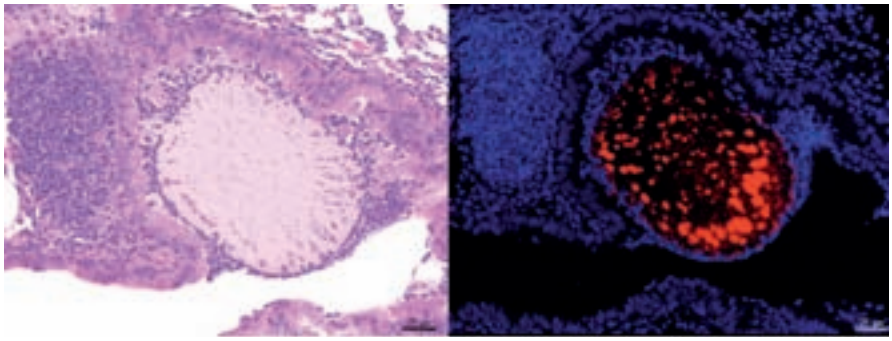


Figura 2. **Infezione cronica da *P. aeruginosa* indotta in un modello animale di topo.** A sinistra, istologia polmonare dopo un'infezione cronica da *P. aeruginosa* inclusa in micro-biglie di agar. A destra, macrocolonie batteriche (in rosso) colonizzano il polmone di topo ed inducono la risposta infiammatoria dell'ospite (blu). Figura di Nicola Lorè.

Figura 3. **Sviluppo di nuove terapie in fibrosi cistica.** Dal 2002 al 2009 la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha promosso prevalentemente la ricerca di base. La sfida per il futuro è quella di trasferire i risultati ottenuti alla ricerca traslazionale, perseguendo nuove opportunità per futuri farmaci da sviluppare sia in senso antibatterico che antinfiammatorio.

Un filone promettente nella ricerca di nuovi agenti antibatterici è quello dei "peptidi antimicrobici". Queste sono molecole proteiche sia naturali che sintetiche, tra cui ***M33***, attualmente in fase di sperimentazione pre-clinica. Questo peptide antimicrobico ha dimostrato una spiccata attività antibatterica ad ampio spettro in vitro ed efficacia in modelli animali di infezione sistemica [15]. La trasferibilità dei risultati ai modelli animali di infezione polmonare da *P. aeruginosa* è in corso di valutazione (Progetto FFC: Pini, 14/2009).

Impedire cronicizzazione dell'infezione e vincere resistenza al trattamento

I ***vaccini*** anti-*Pseudomonas* sono ancora materia di ricerca di base e gli studi clinici non hanno fino ad ora fornito risultati incoraggianti [16]. Il problema dei vaccini è quello di trovare "antigeni", cioè componenti batteriche, che siano capaci di indurre nell'organismo ospite una risposta immune, sufficientemente forte e duratura. Nell'era post-genomica assistiamo ad un rinnovato interesse per il vaccino contro *P. aeruginosa*. L'informazione genomica (Genomic Derived Antigen: GDA) ci sta guidando nella scelta di antigeni secreti o espressi sulla superficie esterna del microbo, cioè quelli più facilmente riconoscibili dal sistema immunitario e quelli che subiscono meno variazioni nell'evoluzione da un ceppo all'altro (Bragonzi, 07/2006, 2009/10). Gli antigeni più promettenti, identificati in *P. aeruginosa*, sono in fase di valutazione pre-clinica in modelli animali.

Ancora non pronti vaccini anti-Pseudomonas

Conclusioni e prospettive future

Negli ultimi dieci anni, la Fondazione FFC ha promosso la ricerca di base contribuendo in modo significativo a far avanzare le conoscenze sui meccanismi patogenetici ed identificare nuovi composti di potenziale rilevanza terapeutica. Oggi, molti dei risultati prodotti dai progetti finanziati da FFC devono essere trasferiti in modelli animali pre-clinici per valutarne il potenziale terapeutico *(figura 2)*. Per accelerare questo passaggio, la Fondazione FFC ha stabilito un servizio alla ricerca per la sperimentazione animale

(CFaCore) (Bragonzi, 2009-2012) [17] *(figura 3)*. CFaCore promuove la ricerca traslazionale, assistendo i ricercatori nella sperimentazione pre-clinica, e perseguendo nuove opportunità per futuri farmaci da sviluppare.

Bibliografia essenziale

1. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC (2004) Increased airway epithelial Na+ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. Nature Medicine 10: 487.
2. Rogers C, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Taft PJ, Rogan MP, Pezzulo AA, Karp PH, Itani OA, Kabel AC, Wohlford-Lenane CL, Davis GJ, Hanfland RA, Smith TL, Samuel M, Wax D, Murphy CN, Rieke A, Whitworth K, Uc A, Starner TD, Brogden KA, Shilyansky J, McCray PB Jr, Zabner J, Prather RS, Welsh MJ. (2008) Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. Science 321: 1837-1841.
3. Stoltz D, Meyerholz DK, Pezzulo AA, Ramachandran S, Rogan MP, Davis GJ, Hanfland RA, Wohlford-Lenane C, Dohrn CL, Bartlett JA, Nelson GA 4th, Chang EH, Taft PJ, Ludwig PS, Estin M, Hornick EE, Launspach JL, Samuel M, Rokhlina T, Karp PH, Ostedgaard LS, Uc A, Starner TD, Horswill AR, Brogden KA, Prather RS, Richter SS, Shilyansky J, McCray PB Jr, Zabner J, Welsh MJ. (2010) Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. Sci Transl Med 2: 29ra31.
4. Sun X, Sui H, Fisher JT, Yan Z, Liu X, Cho HJ, Joo NS, Zhang Y, Zhou W, Yi Y, Kinyon JM, Lei-Butters DC, Griffin MA, Naumann P, Luo M, Ascher J, Wang K, Frana T, Wine JJ, Meyerholz DK, Engelhardt JF. (2010) Disease phenotype of a ferret CFTR-knockout model of cystic fibrosis. J Clin Invest 120: 3149-3160.
5. Norez C, Noel S., Wilke M., Bijvelds M., Jorna H., Melin P., DeJonge H. and Becq F. (2006) Rescue of functional delF508-CFTR channels in cystic fibrosis epithelial cells by the alpha-glucosidase inhibitor miglustat. FEBS Lett 508.
6. Dechecchi M, Nicolis E, Norez C, Bezzerri V, Borgatti M, Mancini I, Rizzotti P, Ribeiro CM, Gambari R, Becq F, Cabrini G. (2008) Anti-inflammatory effect of miglustat in bronchial epithelial cells. J Cyst Fibros 7: 555-565.
7. Tamanini A, Borgatti M, Finotti A, Piccagli L, Bezzerri V, Favia M, Guerra L, Lampronti I, Bianchi N, Dall'Acqua F, Vedaldi D, Salvador A, Fabbri E, Mancini I, Nicolis E, Casavola V, Cabrini G, Gambari R. (2011) Trimethylangelicin reduces IL-8 transcription and potentiates CFTR function. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300: L380-390.
8. Moalli F, Paroni M, Véliz Rodriguez T, Riva F, Polentarutti N, Bottazzi B, Valentino S, Mantero S, Nebuloni M, Mantovani A, Bragonzi A, Garlanda C. (2011) The Therapeutic Potential of the Humoral Pattern Recognition Molecule PTX3 in Chronic Lung Infection Caused by Pseudomonas aeruginosa. J Immunol 186: 5425-5434.
9. Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P. (2006) Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 350: 977-982.
10. Bergamini G, Cigana C, Sorio C, Della Peruta M, Pompella A, Corti A, Huaux FA, Leal T, Assael BM, Melotti P. (2009) Effects of azithromycin on glutathione S-transferases in cystic fibrosis airway cells. Am J Respir Cell Mol Biol 41: 199-206.
11. Sibley C, Rabin H, Surette MG. (2006) Cystic fibrosis: a polymicrobial infectious disease. Future Microbiol 1: 53-61.
12. Page MGP, Heim J. (2009) Prospects for the next anti-Pseudomonas drug. Curr Opin Pharmacol 9: 558-565.
13. Bragonzi A (2010) Fighting back: Peptidomimetics as a new weapon in the battle against antibiotic resistance. Sci Transl Med 2: 21ps29.
14. Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, Werneburg M, Zerbe K, Steinmann J, Van der Meijden B, Bernardini F, Lederer A, Dias RLA, Misson PE, Henze H, Zumbrumm J, Gombert FO, Obrecht D, Hunziker P, Schauer S, Ziegler U, Käch A, Eberl L, Riedel K, DeMarco SJ, Robinson, JA (2010) Peptidomimetic antibiotics target outer membrane biogenesis in Pseudomonas aeruginosa. Science 327: 1010-1013.
15. Pini A, Falciani C, Mantengoli E, Bindi S, Brunetti J, Iozzi S, Rossolini GM, Bracci L. (2010) A novel tetrabranched antimicrobial peptide that neutralizes bacterial lipopolysaccharide and prevents septic shock in vivo. FASEB J 24: 1015-1022.
16. Doring G, Pier GB (2008) Vaccines and immunotherapy against Pseudomonas aeruginosa. Vaccine. 26(8):1011-24
17. Bragonzi A (2010) Murine models of acute and chronic lung infection with cystic fibrosis pathogens. IJMM 300: 584-593.

Cesare Braggion
Direttore Centro Regionale Toscano di Riferimento per la FC, Firenze

LA RICERCA CLINICA ED EPIDEMIOLOGICA IN FIBROSI CISTICA

La ricerca clinica è indispensabile per verificare ed ottimizzare le linee terapeutiche correnti e per identificare nuovi farmaci incisivi sul difetto di base e perciò in grado di curare la fibrosi cistica (FC). La ricerca clinica si basa su una ben definita metodologia e su regole volte a garantire la sicurezza di coloro che vi partecipano (benefici superiori ai rischi), i loro diritti (es. il consenso volontario informato) ed il rispetto della loro privacy, sulle migliori conoscenze mediche disponibili, sulla trasparenza (protocollo e studio verificabili da comitati indipendenti) e sul rispetto di alcuni principi etici (rispetto per le persone, "beneficienza" e giustizia) *(Codice di Norimberga, 1948 – Dichiarazione di Helsinki, 1964 – Report di Belmont, 1979 – Linee guida per la Buona Pratica Clinica, 1966)*.

La ricerca sul malato è molto complessa e costosa

La ricerca clinica ha avuto per la FC un grande e progressivo sviluppo nelle ultime decadi, contribuendo a notevoli vantaggi sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita. La ricerca clinica, finalizzata ad identificare nuovi farmaci, fa seguito ad una fase di studi "in vitro" e su animali e si sviluppa attraverso 3 fasi di coinvolgimento di soggetti umani, incluse persone con FC, prima di arrivare alla commercializzazione del nuovo prodotto *(figura 1)*. Essa può anche far seguito alla commercializzazione di un farmaco (fase 4), per verificare la sua sicurezza ed efficacia nel lungo periodo (studi post-marketing) o nuove indicazioni terapeutiche dello stesso; inoltre può valutare i cambiamenti nel tempo di alcune caratteristiche della malattia, che avvengono spontaneamente o per effetto di interventi o definite con-

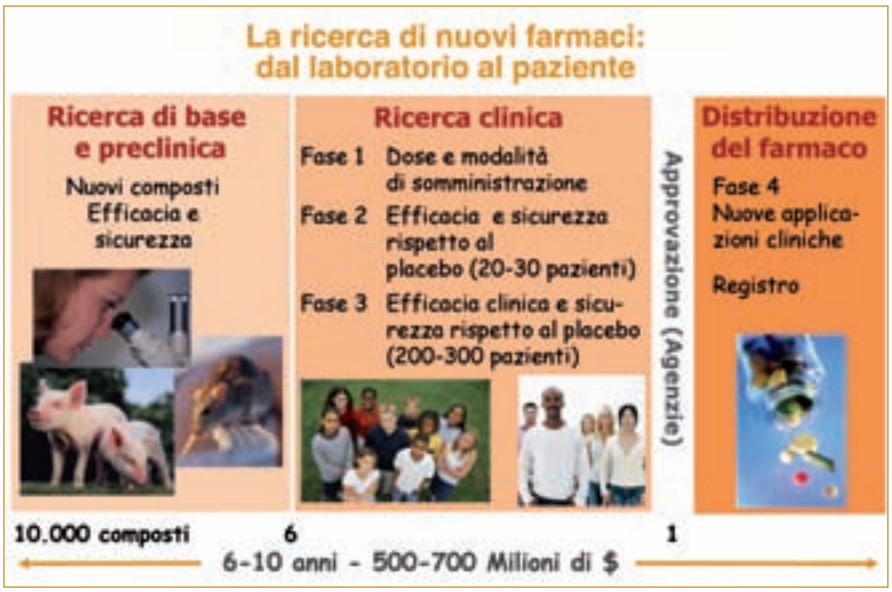


Figura 1

dizioni (ricerca epidemiologica). La ricerca clinica serve anche a valutare l'accuratezza, la precisione, la sensibilità-specificità delle indagini diagnostiche già utilizzate o innovative. Essa è in genere molto complessa, perché coinvolge direttamente i soggetti affetti e perché la dimostrazione di efficacia e sicurezza deve seguire delle regole precise (ad esempio, l'assegnazione casuale dei pazienti ad un farmaco o al placebo, cioè ad una sostanza inerte; la cecità (non conoscenza del tipo di assegnazione) del soggetto coinvolto e/o del medico; la numerosità del campione e la durata dello studio, stabiliti in base agli obiettivi e alle misure di esito scelte). Questa complessità ed il loro costo spiega il numero relativamente ridotto di studi clinici rispetto agli studi sperimentali preclinici e la non conclusione di alcuni di essi.

Come si sta sviluppando la ricerca clinica per la FC nell'ultimo decennio? Innanzi tutto vi sono nuove ed importanti opportunità. Gli studi clinici di fase 3 devono arruolare alcune centinaia di pazienti e perciò devono coinvolgere molti Centri specialistici nello stesso paese o in paesi diversi. Sono nate due "reti" di Centri per la realizzazione di progetti di ricerca clinica: a) il Therapeutic Development Network, che raccoglie dal 1998 circa 80 Centri FC del Nord America ed è sostenuto dalla Cystic Fibrosis Foundation (www.cff.org); b) il Clinical Trial Network, che raccoglie dal 2008 18 Centri europei e che è sostenuto dalla European Cystic Fibrosis Society e dalle organizzazioni onlus dei pazienti (www.ecfs.eu). Questi due "network" hanno messo in comune regole, laboratori, competenze ed aggiornamento dello staff dei Centri partecipanti ed hanno l'intento di cooperare tra loro, in modo da offrire ai progetti di ricerca clinica maggiori opportunità di reclutamento e di efficienza, in un contesto di malattia "rara", come la FC.

Due reti di ricerca clinica: europea e nordamericana

Un prezioso osservatorio per rispondere al quesito posto è rappresentato da un data-base dei progetti di ricerca, realizzati nel mondo: questo data-base è accessibile a tutti nel sito web www.controlled-trials.com. Attualmente contiene 703 progetti che riguardano la FC, di cui ad oggi 64 sono in corso (reclutamento e/o fase sperimentale, di raccolta-analisi dei dati in corso). 54 studi sono svolti in una unica nazione, 10 coinvolgono più nazioni. I paesi, nei quali è realizzato il maggior numero di progetti di ricerca, sono, in ordine di frequenza, gli USA (n° 30), il Canada (n° 13), il Regno Unito (n° 9), Belgio e Germania (n° 8) e Francia (n° 7); nei restanti paesi è in corso un numero inferiore di progetti (da 1 a 4). I 64 progetti di ricerca in corso richiedono un reclutamento complessivo di 6064 pazienti. 17 su 64 studi (27%) sono di fase 3. 37/64 (58%) studi hanno come obiettivo principale quello di valutare l'efficacia di terapie correnti, come la terapia antibiotica eradicante il batterio *Pseudomonas aeruginosa*, l'antibiotico-terapia in generale, l'insulino-terapia, la fisioterapia-riabilitazione. 19/64 (30%) studi valutano l'efficacia e la sicurezza di nuovi antibiotici o farmaci antiinfiammatori. 2/64 (3%) studi considerano l'effetto di idratazione del muco bronchiale e 6/64 (9%) studiano l'effetto di potenziatori e correttori della proteina CFTR.

La ricerca clinica in Italia

Come si sta sviluppando la ricerca clinica in Italia? Per avere una idea della ricerca clinica italiana si possono osservare i riassunti (abstract) dei progetti, presentati ai congressi europeo e nord americano sulla FC: essi corrispondono in buona parte a progetti di ricerca clinica selezionati e finanziati dalla Fondazione Italiana per la Ricerca FC: si tratta di 22 pro-

Eradicazione di Pseudomonas aeruginosa
Studi randomizzati di confronto tra schemi terapeutici

Anno avvio		Schemi terapeutici a confronto	Reclutamento N°	Reclutamento Età	Risultati
2003	*Europa (Elite)*	1: T* x 28 gg 2: T* x 56 gg	120 (65)†	> 6 m (9 aa)†	Non differenze (PA§ eradicato nel 90% dopo 1 mese) ‡,§
2004	*USA (Epic)*	1: T* x 28 gg + P# x 14 gg ogni 3 m (x 6) 2: T* x 28 gg + C** x 14 gg ogni 3 m (x 6) 3: T* x 28 gg + P# x 14 gg se coltura + 4: T* x 28 gg + C** x 14 gg se coltura +	300	1-12 aa	
2008	*Italia*	1: T* x 28 gg + C** x 28 gg 2: S¶ x 28 gg + C** x 28 gg	350 (223)†	> 1 aa (9 aa)†	Non differenze (PA§ eradicato nel 65% dopo 6 mesi = 3 x neg)†
2010	*Canada Europa*	1: T* x 28 gg 2: P# x 28 gg	72	< 6 aa	

PA§: Pseudomonas aeruginosa; T: tobramicina 300 mg aerosol x 2/die; P#: placebo; C**: ciprofloxacina per os; S¶: colistina 2 Mil. U aerosol x 2/die; †: dati effettivi a fine studio; ‡: dati attualmente pubblicati su rivista medica*

Figura 2

getti di ricerca in 9 anni. Questi sono progetti indipendenti, perciò non sostenuti dalle industrie farmaceutiche. I progetti finanziati dalla Fondazione Italiana si possono suddividere nelle seguenti aree:

– ***Epidemiologia:*** due progetti (Progetti FFC 12/2003 e 19/2004) hanno contribuito a creare strumenti per il funzionamento del Registro Italiano. Va ricordata inoltre una revisione dei dati prodotti e pubblicati dai Registri attivi nel mondo, che offre molti spunti per il prossimo lavoro del Registro Italiano (Progetto FFC CAIRO/2009). È in corso un progetto di rilevamento dell'attività di screening neonatale regionale (23/2010), che potrà servire ad attivare un circolo virtuoso di confronto e miglioramento dei suoi esiti.
– ***Infezione polmonare:*** 3 studi internazionali ed 1 studio italiano (Progetti FFC 18/2004 e 17/2007) hanno lo scopo di verificare quale strategia antibiotica è più efficace per l'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa*, quando questo batterio si identifica per le prime volte ed in modo intermittente *(figura 2)*. Questa strategia, che ha lo scopo di ritardare l'infezione persistente da parte di questo microorganismo, è efficace nella maggioranza dei soggetti. Lo Stafilococco aureo resistente all'antibiotico meticillina (MRSA) è un batterio la cui prevalenza sta aumentando nei soggetti con FC e che alcuni studi epidemiologici associano ad un maggiore declino della funzione polmonare. Uno studio (Progetto FFC 11/2009) ha lo scopo di valutare quale delle due varianti, quella ospedaliera o di comunità, è più pericolosa e da trattare precocemente allo scopo di eradicarla.
– ***Metabolismo del glucosio e diabete:*** due studi (Progetti FFC 16/2005 e 18/2006) hanno avuto lo scopo di valutare come nel tempo si sviluppa il diabete associato alla FC, mettendo in luce rispettivamente una inappropriata secrezione di insulina in risposta all'abbassamento dello zucchero nel sangue ed un possibile ruolo delle mutazioni sulla ridotta secrezione di insulina. Un interessante studio (Progetto FFC 21/2006) ha valutato l'ipotesi della introduzione precoce di una insulina a lenta azione (glargine), prima dello sviluppo di diabete: questo studio ha mostrato dei dati preliminari a favore dell'ipotesi di studio, senza peraltro giungere a risultati conclusivi per un arruolamento insufficiente di soggetti con FC.
– ***Assistenza infermieristica:*** il gruppo degli infermieri ha dato un contributo interessante, mostrando (Progetto FFC 16/2007) che anche ad una distanza superiore ad un metro poteva verificarsi, seppur raramente, la trasmissione di *Pseudomonas aeruginosa* tra soggetto e soggetto con la tosse o la conversazione. Questo rilievo merita di essere verificato anche con altri metodi. Un altro studio, multicentrico (Progetto FFC 16/2008), ha verificato una bassa incidenza di complicanze (0.96 per 1000 giorni di osservazione) nell'uso di accessi venosi centrali, tipo Port, in 80 adulti con FC, di cui la più frequente è risultata l'infezione (7/80= 8.75%).
– ***Aspetti psicologici***: uno studio (Progetto FFC 17/2005) è stato condotto per validare la versione italiana di un questionario di qualità di vita, centrato sullo stato di salute. Un altro studio (Progetto FFC 18/2007) ha evidenziato che le madri hanno un livello di ansia e depressione maggiori rispetto ai padri e così pure i pazienti adulti rispetto agli adolescenti.
– ***Probiotici:*** sulla base di uno studio pilota (Progetto FFC 20/2006), che ha dimostrato come la somministrazione orale di *Lactobacillus GG* per 6 mesi riduceva la frequenza di esacerbazioni polmonari e di ricoveri ospedalieri, è stato proposto uno studio più ampio (Progetto FFC 23/2009), ancora in corso, per valutare se l'uso di questo probiotico, iniziato subito dopo la diagnosi, effettuata attraverso lo screening neonatale, riduce l'infiammazione intestinale e sistemica nonché il numero di esacerbazioni polmonari

Quattro degli studi clinici finanziati da FFC non hanno arruolato un sufficiente numero di soggetti per rispondere al quesito clinico posto e sono stati sospesi. Al momento solo 7 studi hanno prodotto pubblicazioni scientifiche con i risultati ottenuti su riviste mediche internazionali (*vedi bibliografia*).

Luci ed ombre della ricerca clinica FC in Italia

La realtà della ricerca clinica italiana evidenzia perciò qualche segnale positivo ma anche delle limitazioni, che occorre superare con interventi integrati. Oltre ad iniziative per fare crescere negli operatori sanitari la cultura della ricerca clinica, occorre puntare prioritariamente all'avvio dell'attività del Registro Italiano FC, all'accreditamento dei Centri FC per migliorare la propria qualità assistenziale, all'aumento del numero di Centri FC italiani da affiliare al network europeo, attraverso una azione concertata che sviluppi al loro interno uno staff da dedicare alla ricerca clinica.

Riferimenti bibliografici di pubblicazioni relative a studi clinici finanziati da FFC

1. Taccetti G. et al., Early eradication therapy against Pseudomonas Aeruginosa in cystic fibrosis patients, Eur Respir J (2005); 26: 458–461
2. Buzzetti R. et al. Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. Ed. FFC; Verona, 2005
3. Festini F. et al. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review, Journal of Hospital Infection (2006) 64, 1-6
4. Bruzzese E. et al., Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study, Clinical Nutrition (2007) 26, 322–328
5. Battezzati A. et al., Spontaneous hypoglycaemia in patients with cystic fibrosis, European Journal of Endocrinology (2007) 156: 369–376
6. Buzzetti R. et al. Screening neonatale della fibrosi cistica. Ed. FFC, ; Verona, 2008
7. Dal Molin A. et al., Management of totally implantable vascular access devices in patients with cystic fibrosis, Minerva Pediatr. (2009) Oct;61(5):549-55
8. Buzzetti R. et al., An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis 8 (2009) 229–237
9. Salvatore D. et al., An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 2. Neonatal screening and nutrition/growth, Journal of Cystic Fibrosis (2010);9: 75–83
10. Festini F. et al., A 1-m distance is not safe for children with cystic fibrosis at risk for cross-infection with Pseudomonas aeruginosa, Am J Infect Control (2010);38:244-5
11. Salvatore D. et al., An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea, Journal of Cystic Fibrosis (2011);10: 71–85

APPENDICE 1

Dati essenziali sull'attività FFC di promozione e sostegno alla ricerca

LINEE DI RICERCA FFC
VERSO CURE RISOLUTIVE

Gene CFTR mutato	Diagnosi genetica: portatori, forme atipiche, diagnosi prenatale
↓	Terapia genica e staminali
Proteina CFTR difettosa	Conoscerla e correggerla
↓	Potenziare trasporto, compensare difetto
Difetto trasporto ionico	Fluidificare muco bronchi
↓	Conoscere i batteri, contrastarne sviluppo e virulenza
Secrezioni dense	Conoscerne meccanismi: attenuare infiammazione
↓	Trapianto polmonare
Infezione Polmonare	
↓	
Infiammazione polmoni	
↓	
Insufficienza respiratoria	

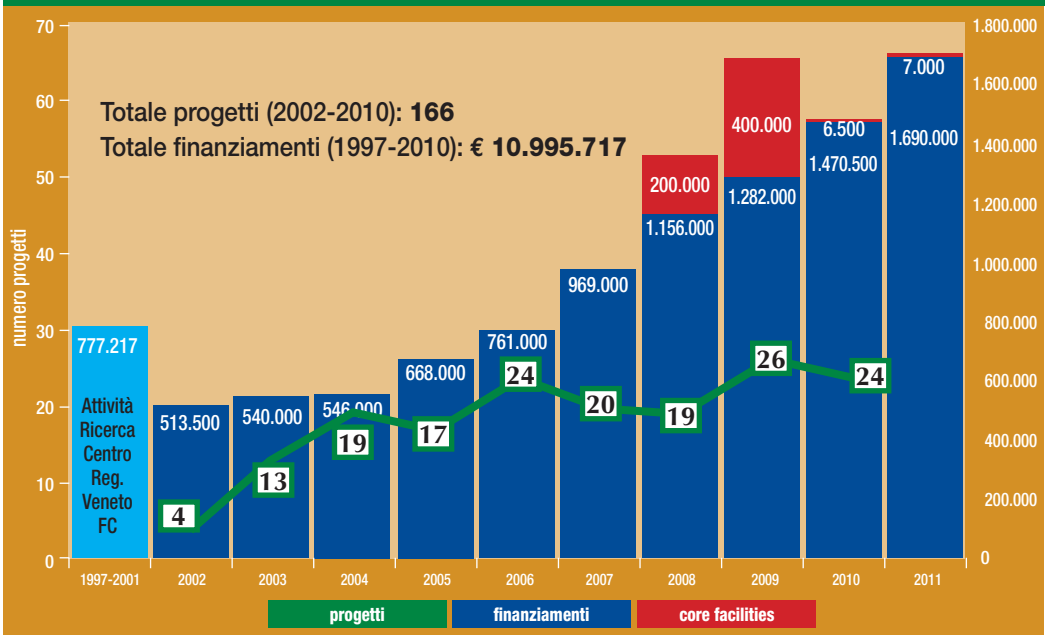
AREA DI RICERCA E PROGETTI
(166 progetti 2002-2010)

AREA DI RICERCA	N. PROGETTI
Fisiopatologia CFTR e terapie del difetto di base:	41
Genetica:	20
Infezione/Microbiologia:	43
Infiammazione:	37
Ricerca Clinica / Epidemiologica:	22
Core facilities:	- CFaCore - Quantigene - Colture Primarie (in allestimento)

DATI ESSENZIALI FONDAZIONE RICERCA FC
dal 2002 al 2010

Gruppi/Istituti di Ricerca	141
Principal Investigators e Partner	184
Ricercatori complessivi	400
Borse di Studio e Contratti	102
Revisori internazionali	232

FINANZIAMENTI RICERCA FFC E PROGETTI
(1997-2011)



APPENDICE 2

Istituti e laboratori coinvolti nei 166 progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione FFC dal 2002 al 2010

ABRUZZO
- Dip. Scienze Biomediche, Lab Medicina Molecolare, Università "G. D'Annunzio", Chieti
- Dip. Medicina Sperimentale, Università dell'Aquila, L'Aquila
- Dip. Biologia Cellulare ed Oncologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (Chieti)
- Dip. Farmacologia Translazionale, Consorzio Mario Negri Sud, Chieti

CALABRIA
- Lab. Clinico Patologico ,Ospedale di Soverato, Soverato (CZ)

CAMPANIA
- Dip. Biochimica e Biotecnologie Mediche, CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.a.r.l. , Università Federico II, Napoli
- Dip. di Pediatria ,Università Federico II, Napoli
- Lab. Microbiologia Funzionale ,Università Federico II, Napoli
- Dip. Chimica Tossicologica e Farmaceutica, Univ. Federico II, Napoli
- Dip. Farmacologia Sperimentale, Napoli
- Dip. Chimica e Biochimica organica, Univ. Federico II, Napoli
- TIGEM, Telethon, Napoli
- Dip. Scienze Farmaceutiche, Università di Salerno
- Istituto di Biochimica delle Proteine, CNR, Napoli
- Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli
- Istituto di Chimica Molecolare, CNR, Napoli

EMILIA ROMAGNA
- Plesso BioTecnologico Integrato, Università di Parma, Parma
- Dip. Pediatria, Parma
- Dip. di Biochimica e Biologia Molecolare, Università di Ferrara, Ferrara
- Dip. Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara
- Dip. Biochimica, Istituto Nazionale Ricerca Cardiovascolare, Università di Bologna e Cesena
- Dip. Tecnologie Analitiche Avanzate, Piacenza

FRIULI VENEZIA GIULIA
- International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB),Trieste
- Dip. di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste , I.R.C.C.S. Burlo Garofolo, Trieste
- Dip. Biochimica, Biofisica e Chimica Macrocellulare, Trieste
- Dip. Scienze Biomediche, Trieste

LAZIO
- Dip. Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università La Sapienza, Roma
- Dip. di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Università Tor Vergata, Roma
- Dip. di Biologia, Università Tor Vergata, Roma
- Dip. Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università La Sapienza, Roma
- Istituto di Clinica Pediatrica, Centro Regionale FC, Università Roma 1, Roma
- Dip.di Fisiopatologia Medica, Università La Sapienza, Roma
- Dip. di Biotecnologie, Protezione della Salute e degli Ecosistemi, ENEA Casaccia, S. Maria di Galeria, Roma
- Lab. di Microbiologia,Ospedale Bambin Gesù,Roma
- Lab. Microbiologia Molecolare, Università La Sapienza, Roma
- Istituto di Microbiologia,Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Dip. Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Dip. Microbiologia, Università di Roma 3, Roma
- Dip. Salute Pubblica e Biologia Cellulare, Università Tor Vergata, Roma
- Dip. Neuroscienze Sperimentali, Fondazione S. Lucia, Roma
- Dip. Scienze di Sanità Pubblica, Univ. "La Sapienza", Roma
- Dip. di Medicina Interna e Vascolare, Univ. "La Sapienza", Roma
- Lab. di Microbiologia Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma
- Serv. Supporto FC, Osp. Bambin Gesù, Roma
- Lab. Microbiologia Molecolare e Biotecnologia dei Microrganismi, Dip. Biologia, "Università Roma Tre"
- Lab. Microbiologia Clinica e Virologia, Dipartimento di Biologia, "Università Roma Tre", Roma;
- Dip. Scienze Biochimiche, Università "La Sapienza", Roma

LIGURIA
- Istituto di Biofisica, CNR, Genova
- Dip. di Scienze Farmaceutiche, Università di Genova, Genova
- Lab. di Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto G. Gaslini, Genova
- Lab. Genetica Umana E.O. Ospedali Galliera, Genova
- Lab. Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova
- Lab. Medicina Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova
- Lab. Centrale Analisi, Istituto G. Gaslini, Genova
- Sezione Microbiologia, DISCAT, Genova
- ARPAL (Agenzia Reg. Protezione Ambiente Ligure), Genova
- Lab. Diagnostica e Ricerca Malattie Infettive, Dip. Pediatria, Istituto G. Gaslini, Genova
- Dip. Pediatria, Lab. Microbiologia, Istituto G. Gaslini, Genova
- Dip. Pediatria, Centro Fibrosi Cistica, Istituto G. Gaslini, Genova
- Sezione di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto G. Gaslini, Genova
- Dip. Medicina Sperimentale, Istituto G. Gaslini, Genova
- Dip. Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Genova
- Lab. Fisiopatologia Molecolare dei Canali Ionici, Centro Biotecnologie Avanzate, Genova

LOMBARDIA
- Istituto Statistica e Biometria, Università di Milano, Milano
- Istituto per il Trattamento Sperimentale della Fibrosi Cistica,Ospedale S. Raffaele, Milano
- Dip. Medicina Specialistica e dei Trapianti,Ospedali Riuniti, Bergamo
- Dip. Immunologia e Clinica dei Trapianti, Ospedali Riuniti, Bergamo
- Lab. di Genetica Medica A. O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
- Dip. di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie, Università degli Studi di Milano, Milano
- Dip. di Genetica e Microbiologia, Università di Pavia, Pavia
- Dip. di Pediatria, Centro Fibrosi Cistica ,Fondazione IRCCS, Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano
- Lab. di Microbiologia, Centro Fibrosi Cistica, Milano
- Unità di Genomica per Diagnosi di Patologie Umane, Fondazione Centro San Raffaele, Milano
- Istituto per le Tecnologie Biomediche, CNR, Segrate (MI)
- Lab. di Ricerca Clinica ,Istituto per la Ricerca Farmacologica "M. Negri", Milano
- Dip. Chimica Organica ed Industriale, Milano
- Dip. Scienze Molecolari Agroalimentari, Milano
- Dip. Biotecnologie e Bioscienze, Università Bicocca, Milano
- Fondazione Humanitas per la Ricerca, Rozzano (Milano)
- Div. Immunologia, Trapianti e Malattie infettive, Istituto "San Raffaele", Milano
- Istituto di Ricerche Chimiche e Biochimiche, Istituto "G. Ronzoni", Milano

MARCHE
- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Ospedali Riuniti, Ancona

PIEMONTE
- Centro FC Adulti Divisione Malattie Respiratorie, Dip. di Scienze Biologiche e Cliniche, Università di Torino, Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino
- Dip. di Genetica, Biologia e Biochimica, Università di Torino,Torino
- Dip. di Patologia Clinica, S.S. di Diagnostica Molecolare e Test Genetici Integrati, Torino
- Dip. Discipline Medico Chirurgiche, Sez. Anestesia e Rianimazione, Univ. Torino
- Dip. di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino
- Dip. di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino
- Centro di Biotecnologia Molecolare, Università di Torino

PUGLIA
- Dip. Fisiologia Generale ed Ambientatale, Università di Bari, Bari
- Servizio di Supporto Fibrosi Cistica,Ospedale di Cerignola, Cerignola, Foggia
- Dip. Scienze Biomediche, Lab. Patologia Generale, Università di Foggia
- Dipartimento di Pediatria, Policlinico , Università di Bari
- Istituto Biomembrane e Bioenergetica, CNR, Bari

SARDEGNA
- Dip. di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Lab. Genetica Molecolare, Ospedale Reg. Microcitemie, Cagliari
- Dip. Tossicologia, Sez. Patologia e Oncologia Molecolare, Cagliari

SICILIA
- Istituto di Biofisica,CNR, Palermo
- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Policlinico, Messina,
- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini "G. di Cristina", Palermo
- Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati, CNR, Palermo

TOSCANA
- Dip. di Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze, Firenze
- Lab. di Proteomica Funzionale, Dip. di Biologia Molecolare, Università di Pisa, Pisa
- Dip. di Pediatria,Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Meyer, Firenze
- Servizio di supporto Fibrosi Cistica,Ospedale di Livorno, Livorno
- Dip. Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia, Università di Pisa, Pisa
- Unità Bioinformatica, Centro di Ricerche Novartis, Siena
- Lab. Fisiologia Microbica e Biotecnologia, Dip. Biologia Molecolare, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena
- Dipartimento Diagnostica di Laboratorio Servizio di Diagnostica Genetica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
- Dip. Biologia Molecolare, Sez. Chimica Biologica, Università di Siena

UMBRIA
- Dipart. Med. Interna, Sez. Bioch. Appl. e Scienze Nutrizionali, Univ. Perugia
- Dipart. Med. Interna, Sez. Biochimica, Univ. Perugia
- Dip. Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche, Univ di Perugia

VENETO
- Medicina Interna, Università di Verona, Verona
- Istituto Veneto Medicina Molecolare, Padova
- Servizio Clinico di Genetica e Screening Neonatale, Centro Fibrosi Cistica, Verona
- Dip. di Patologia, Sezione immunologia, Università di Verona, Verona
- Sezione di Anatomia ed Istologia, Dip. di Scienze Morfologico,Biomediche, Università di Verona, Verona
- Lab. Patologia Molecolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
- Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
- Dip. Scienze della Vita e della Riproduzione, Sezione di Biologia e Genetica, Università di Verona,
- Dip. Scienze Biomediche e Chirurgiche, Divisione di Nefrologia, Università di Verona, Verona
- Dip. di Patologia, Patologia Generale, Università di Verona, Verona
- Lab. di Microbiologia, Istituti Ospitalieri, Verona
- Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Verona, Verona
- Dip. Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Verona, Verona
- Dip. Scienze Farmaceutiche, Università di Padova
- Dip. Chimica Biologica, Università di Padova
- Dip. Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona

CANADA
- Department of Microbiology and Immunology, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

FRANCE
- Institut de Physiologie et Biologie Cellulaires, Université de Poitiers, France

GERMANY
- Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Eberhard-Karls University of Tübingen, Tübingen, Germany
- Institute fur Medizinische Mikrobiologie, Univeristats Klinikum, Munster

IRELAND
- Queen's University Belfast, Respiratory Medicine Research Group, Microbiology Building, Belfast, Northern Ireland

BELGIUM
- Department of Clinical Chemistry, Université Catholique de Louvain, St Luc University Hospital, Brussels
- Molecular Bacteriology Laboratory Faculty of Medecine, Free University of Brussels (Ulb)

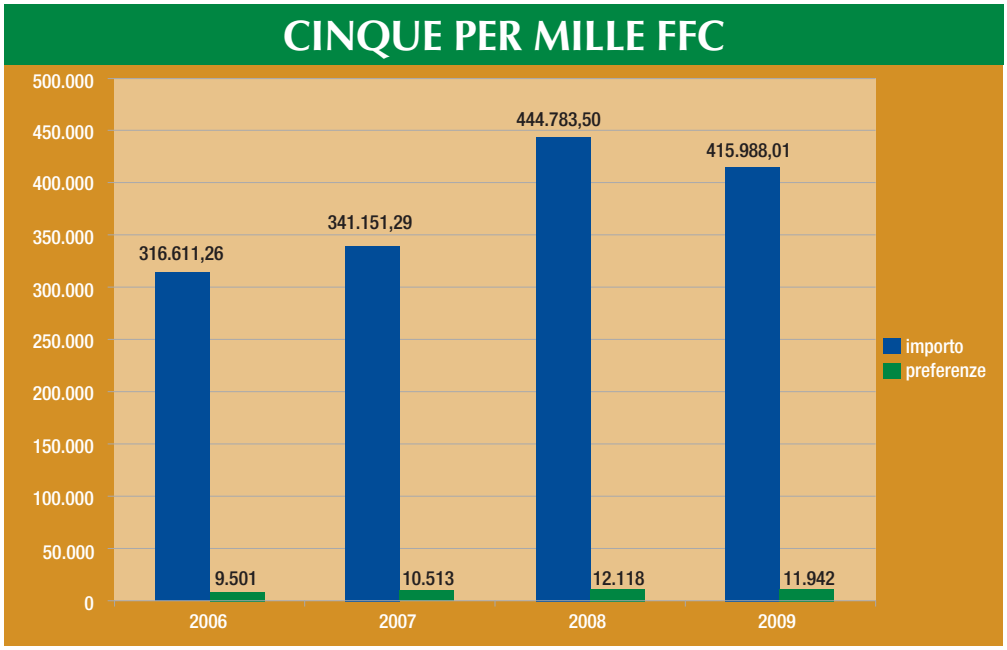
UNITED KINGDOM
- Dept of Respiratory Medicine, Freeman Hospital, Applied Immunobiology and Transplantation Group, Institute for Cellular Medicine, Level 4, The Medical School University of Newcastle, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom
- School of Biological Science, University of Liverpool
- Division of Pharmacology, Pharmacy and Biomedical Science, University of Portsmouth

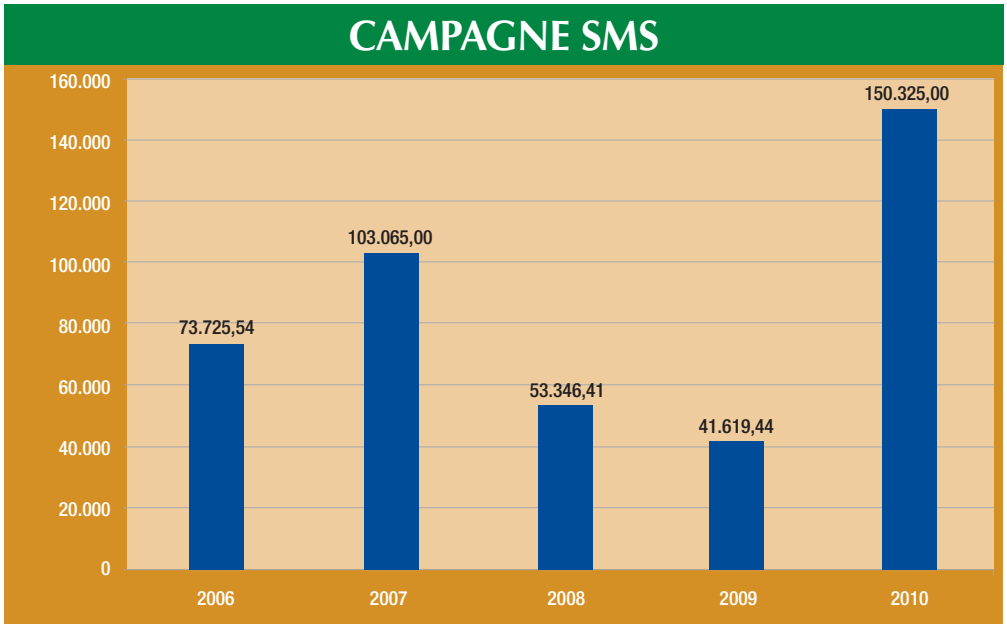
SWITZERLAND
- Dept. of Pediatrics, Geneva University Hospitals, Laboratory of Clinical Investigation III, Geneva, Switzerland

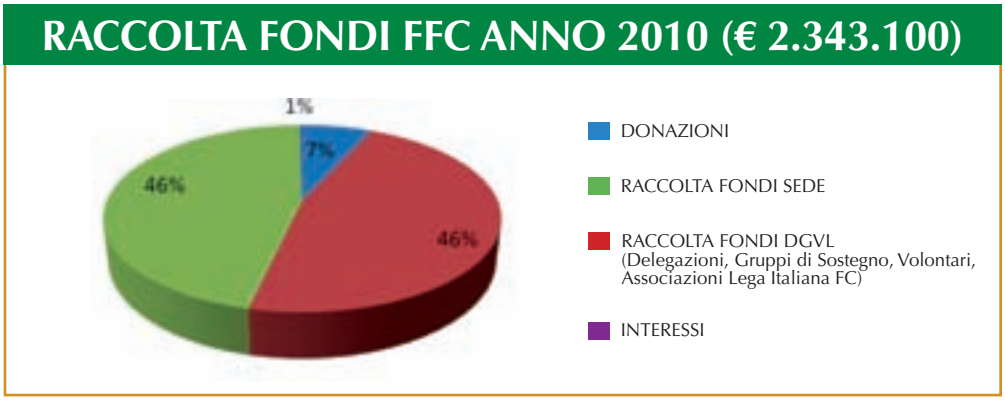
ISRAEL
- Schulich Faculty of Chemistry Technion – Israel Institute of Technology, Haifa

APPENDICE 3

Alcune campagne FFC di raccolta fondi (2006-2010)







APPENDICE 4

Delegazioni e Gruppi di Sostegno FFC

(alla cui attività di sensibilizzazione e raccolta fondi è dovuta larga parte delle risorse che la Fondazione riesce a mettere a disposizione della ricerca FC)

Delegazioni	Responsabile	Città di rif.	Indirizzo	Telefono
Delegazione di Verbania e V.C.O.	Claudio Fogli	VERBANIA	Piazza Pedroni, 10 - 28922 Pallanza - VB	0323 55556098 / 338 2328074
Delegazione di Torino	Lister Pansini Gabriella	ASTI	Via Chivasso, 80 - 14022 Castelnuovo Don Bosco - ASTI	328 8352087 / 011 9927261
Delegazione di Novara	Goldin Giovanni	NOVARA	Via della Libertà 144 - 28043 Bellinzago Novarese - NO	331 7287449
Delegazione di Biella	Forgnone Elena	BIELLA	Via C. Crosa, 1 - 13900 Biella	334-2763589
Delegazione di Mantova	Bergamaschi Mina	MANTOVA	Via Curtatone e Montanara, 104 - 46029 Suzzara - MN	335-7077280
Delegazione di Villa D'Almè - BG	Martinelli Emanuela	BERGAMO	Via Don Milani, 1/A - 24018 Villa D'Almè - BG	335 8369504
Delegazione di Trescore Balneario - BG	Brignoli Jonn	BERGAMO	Via Aminella, 3 - 24069 Cenate Sotto - BG	338 4276716
Delegazione di Milano	Ferlini Paola	MILANO	Via Bellarmino, 9 - 20141 Milano - MI	335 456809
Delegazione di Varese	Mulè Gina	VARESE	Via Zinesco, 10 - 21020 Taino - VA	347 8347126
Delegazione di Pavia	D'Isola Marco	PAVIA	Via Mameli, 15 - 27013 Chignolo di Po - PV	338 3950152
Delegazione di Sondrio Valchiavenna	Giorgetta Andrea	SONDRIO	Via Mario del Grosso, 5 - 23022 Chiavenna - SO	0343 35601 / 338 3133275
Delegazione di Bussolengo-Pescantina	Pachera Pasquina	VERONA	Via Girelli, 150 - 37012 Bussolengo - VR	328 2316828
Delegazione del Lago di Garda	Crocè Eleonora	VERONA	Via Casello, 4 - 37014 Castelnuovo del Garda - VR	348 7632784
Delegazione della Valdadige	Baroncini Camparsi R.	VERONA	Via Brennero, 355 - 37020 Peri - VR	340 6750646
Delegazione Il sorriso di Jenny di Cerea	Bissoli Federico	VERONA	Via G. Leopardi, 3 - 37050 Cherubine di Cerea - VR	339 4312185
Delegazione di Vicenza	Antoniazzi Dario	VICENZA	Via Venezia, 3 - 36072 Chiampo - VI	338 9055306
Delegazione di Rovigo	Scagnolari Cristina	ROVIGO	Via D. Gallani , 70 - 45100 Rovigo - RO	349 1252300
Delegazione di Treviso-Montebelluna	Bertaggia Lucia	TREVISO	Via A. Annissillide, 1 - 31030 Biadene di Montebelluna - TV	335 8413296
Delegazione di Treviso-Trevignano	Pozzobon Gino	TREVISO	Via Giuseppe Garibaldi, 17/8 - 31040 Trevignano - TV	0423 818820 / 340 6749202
Delegazione di Venezia	Bechis Maria Elena	VENEZIA	Via Antonio Pacinotti, 11 - 30034 Marano di Mira - VE	347 9241940 / 339 7615524
Delegazione di Legnago	Busolo Licia	LEGNAGO	Via G. Garibaldi, 7 - 37040 Boschi Sant'Anna - VR	328 7140334
Delegazione di Monselice	Fiocco Mirta	PADOVA		0429-74085
Delegazione di Belluno	Menegus Bice	BELLUNO	Via F.lli Rosselli, 111 - 32100 Belluno - BL	0437 943360
Delegazione di Ferrara	Rinaldi Claudia	FERRARA	Via J.F. Kennedy, 18 - 44020 San Giovanni di Ostellato - FE	347 4468030
Delegazione di Parma	Bergamaschi Silvia	PARMA	Via Consorzio, 10 - 43100 Parma	0521 386303
Delegazione di Bologna	Ballarini Morena	BOLOGNA	Via Ugo Bassi, 11 - 40121 Bologna - BO	348 1565099
Delegazione di Romagna	Capirossi Laura	RAVENNA	Via Cova, 18 - 48013 Brisighella - RA	338 8041788
Delegazione di Imola	Nerini N. e Baroncini P.	IMOLA	Via della Chiesa, 47 - 40126 Imola - BO	347 9616369
Delegazione di Genova	Garau Sandra	GENOVA	Via 12 Ottobre 1492, 6 - 16016 Cogoleto - GE	010 9182355 / 348 1634818
Delegazione di Lucca	Pieretti Susy	LUCCA	Via delle Pierone, trav. 1, 313/Z - 55100 San Vito - LU	340 3436289
Delegazione di Livorno	Fucetola Maria Rosaria	LIVORNO	Via Doveri, 4 - 57126 Livorno - LI	0586 808093
Delegazione di Teramo	Papa Daniela e Stefania	TERAMO	Via Giacomo Leopardi, 1/A - 64013 Corropoli - TE	349 6067242
Delegazione di Pescara	Mascioli Ida	PESCARA	Contrada Fratte, 30 - 65010 Carpineto della Nora - PE	347 0502460
Delegazione di Roma 1	Inge Saxon Mills	ROMA	L.go dell'Olgiata, 15 Is. 31/B - 00123 Roma	06 30889168
Delegazione di Roma 2	Minervini Francesco	ROMA	Piazza Verbano, 1 - 00199 Roma	339 7744458
Delegazione di Latina	De Santis Adriana	LATINA	Via Fiuggi, 33 - 04100 Latina - LT	328 8042186
Delegazione di Viterbo	Cenni Ilaria	VITERBO	Via S. Egidio, 12 - 01100 Viterbo	339 2107950
Delegazione di Fermo	Magnaguadagno Massimo	FERMO	Via Valloscura, 84 - 63010 Capodarco di Fermo - FM	339 4758897
Delegazione di Pesaro	Lambertini Margherita	PESARO	Via del Vallato, 27 - 61121 Pesaro	347 0191092
Delegazione di Avellino	Dello Russo Vanda	AVELLINO	Via Vasto, 29 - 83100 Avellino - AV	0825 1910283 / 349 3940749
Delegazione di Napoli	Lanzetta Rosa	NAPOLI	Viale Colle Aminei, 36 - 80131 - NA	338 8099917
Delegazione di Salerno	Colucci Francesco	SALERNO	Via Achille Napoli, 7 - 84133 Salerno	089 966166 / 320 4229443
Delegazione di Molfetta	Tamborra Francesca	BARI	Via Roma, 131 - 70056 Molfetta - BA	347 6174356
Delegazione di Foggia	Pantella Caterina	FOGGIA	Via Kennedy, 49 - 71045 Ortanova -FG	0885 -791763 / 320 4848190
Delegazione di Lecce	Musardo Francesca	LECCE	Via Don Minzoni, 2 - 73040 Aradeo - LE	0836 234305 / 328 8957499
Delegazione di Vibo Valentia	Soriano Maria Immacolata	VIBO V.	Via Stazione, 12 - 89851 San Costantino Calabro - VV	347 0896060
Delegazione di Soverato	Mandaliti Francesca	SOVERATO	Via Padre Pio, 3 - 89818 Capistrano - VV	347 5283975
Delegazione di Cosenza	Assunta Gioia	COSENZA	Via Turchia,19 - 87036 Rende - CS	349 0519433
Delegazione di Cosenza 2	Coscarella Alessandra	COSENZA	Via Macallè, 12 - 87100 Cosenza	0984 74123 / 347 9041138
Delegazione di Vittoria-Ragusa	La Lota Salvatore	RAGUSA	Via Montebello, 235 - 97019 Vittoria - RG	338 6325645
Delegazione di Catania	Lombardo Armanda	CATANIA	Via Kennedy 13 A - 95047 Paternò - CT	340 7808686 / 3487237760
Delegazione di Cagliari	Dalla Morte Davide	CAGLIARI	Via delle Genziane, 27 - 09045 Quartu Sant'Elena - CA	070 807536 / 329 6241193

Gruppi di Sostegno	Responsabile	Città di rif.	Indirizzo	Telefono
Gruppo di Chivasso	Poleo Umberto e Giusy	CHIVASSO	Via Blatta, 39/d - 10034 Chivasso - TO	011 9172055
Gruppo di Ivrea	Cresti Vinicio	IVREA - TO	c/o Mavmec - Via Statale, 17 - 10012 Bollengo - TO	335 7716637 / 0125 674423
Gruppo di Valle Scrivia AL	Emmerich Emanuela	ALESSANDRIA	Via Bandello, 14 - 15053 Castelnuovo Scrivia - AL	347 3095778
Gruppo di Genova	Mazzei Mauro	GENOVA	Discifar Università di Genova, V.le Benedetto XV, 3 - 16132 GENOVA	010 3538371 / 333-4761744
Gruppo di Cavi di Lavagna	Polenzani Marianna	GENOVA	Via della Rocchetta, 5 int. 3 - 16030 Cavi di Lavagna - GE	349 3152910
Gruppo di Savona -Spotorno	Fissi Nora	SAVONA	Via Canin, 6 - 17028 Spotorno - SV	338 8775863
Gruppo di di Sarzana	Scarano Natalina	LA SPEZIA	Via Calesana, 36/c - 19030 Romito Magra - SP	338 6036651
Gruppo di Ospedaletti - Imperia	Colombo Luca	IMPERIA	Corso Marconi, 65 - 18014 Ospedaletti - IM	335 5881657 / 0184 683357
Gruppo di Bussero - Milano	Alberti Donatella	MILANO	Via Modigliani, 4 - 20060 Bussero - MI	340 5327647
Gruppo di Brugherio - Milano	Peraboni Stefania	MILANO	Via Ghisallo, 13 - 20047 Brugherio - MI	039 2873024
Gruppo di Dongo Como	Angelinetta Antonella	COMO	Via Cossoni, 3 - 22014 Dongo - CO	333 6846302
Gruppo di Samarate Varese	Marcato Mirko	VARESE	Via Verdi, 25 - 21017 Samarate VA	0331 220749 / 345 2287044
Gruppo di Genivolta Cremona	Nicolini Ilenia	CREMONA	Via XXV Aprile, 1 - 26020 Genivolta- CR	0374 690022 / 347-9345030
Gruppo di Seregno Monza Brianza	Alati Antonio	MONZA BR.	Via Montorfano, 11/a - 20038 Seregno - MI	338 4848262
Gruppo di Isola bergamasca	Salvi Alessandra	BERGAMO	Via Piave, 153 - 24033 Calusco d'Adda - BG	349 5002741
Gruppo di Rita Verona	Pasquato Rita	VERONA	Via S. Michele Porta, 3 - 37121 Verona - VR	347 6064471
Gruppo di Peter San Bonifacio VR	Taccardi Peter	VERONA	Via Fogazzaro, 28 - 37047 San Bonifacio - VR	347 6126408
Gruppo di Verona Val d'Alpone	Fornaro Katia	VERONA	Via Alpone, 71 - 37030 Montecchia di Crosara - VR	328 9688473
Gruppo di Pianazzola	Pianazzola Michele	VICENZA	Via Postumia, 213 - 36100 Vicenza - VI	347 7541249
Gruppo di Vicenza Sarcedo	Valente Luca	VICENZA	Via Carollo, 3 - 36030 Sarcedo - VI	333 2679212
Gruppo di Lugo Vicenza	Bendazzoli Augusto	VICENZA	Via Donizetti, 13 - 36030 Lugo - VI	335 5745048
Gruppo di Arcugnano	Bedin Federico	VICENZA	Via Sacco, 93 - 36057 Arcugnano - VI	339 1903461
Gruppo di Adria Rovigo	Pozzati Sara	ROVIGO	Viale G. Cordella, 5 - 45011 Adria - RO	377 1025710
Gruppo di Venezia	Cavalieri Miriam	VENEZIA	Castello, 10/B - 30122 Venezia	349 8707627
Gruppo di Spinea Venezia	Vittorelli Barbara	TORINO	Viale Viareggio, 87 - 30038 Spinea - VE	338 1787189
Gruppo di Valpolicella Verona	Cottini Laura	VERONA	Via del Pozzo, 29 - 37020 Valgatara - VR	339 3316451
Gruppo di Ass.ne Trentina FC	Pelz Marco	TRENTO	Via Soprasasso, 1 - 38014 Gardolo - TN	340 5228888
Gruppo di Bolzano Val Badia	Rizzo Cristina	BOLZANO	Antermonia, 38 - 39030 San Martino in Badia - BZ	0474 520127
Gruppo di Comacchio Ferrara	Carli Roberto	FERRARA	Via Motta della Chiesa, 6 44020 S. Giuseppe di Comacchio - FE	339-6511817
Gruppo di Monte S.Pietro Bo	Frigerio Luca	BOLOGNA	Via Bacchello, 7 - 40050 Monte S. Pietro - BO	051 6760729
Gruppo di Monterotondo Roma	Rosazza Massimiliano	ROMA	Via San Martino, 157 F - 00015 Monterotondo - RM	349 6500536
Gruppo di Città di Castello Perugia	Cecconi Tiziana	PERUGIA	Via Roma, 5 - 06012 Città di Castello - PG	0758 553395 / 320 9273469
Gruppo di Cicciano-Napoli	De Palma Annabella	NAPOLI	Antica Farmacia De Palma Via Roma, 2 - 80033 Cicciano - NA	335 6551613
Gruppo di Barletta	La Monaca Maria	BARI	Via Gentileschi, 32 - 70051 Barletta - BA	0883 519569
Gruppo di Crotone	Foglia Maria Teresa	CROTONE	Via A. Gramsci, 6 - 88822 Casabona - CR	340 7784226
Gruppo di Riola Sardo	Loche Cristina	ORISTANO	Via Manzoni, 2 - 09070 Riola Sardo - OR	349 2550467

APPENDICE 5

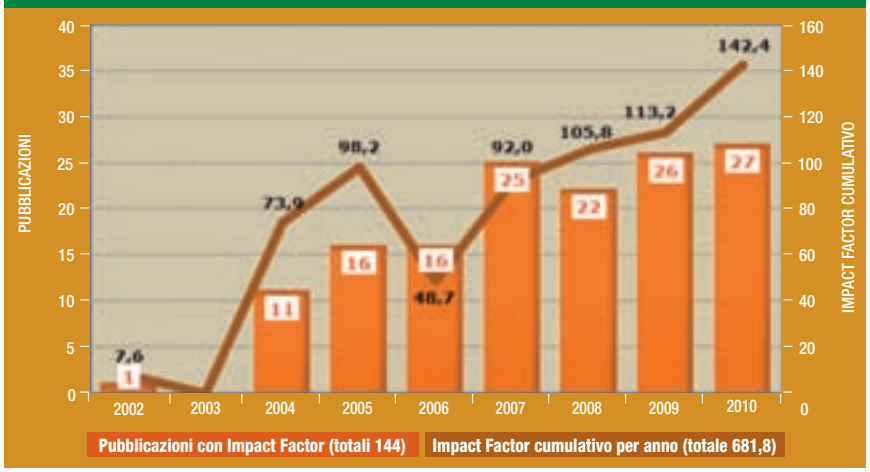
Pubblicazioni scientifiche FFC

LA SCALATA VERSO LA CURA: RISULTATI FFC

PROGETTI DI RICERCA E PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE FFC (2002-2010)

I 166 progetti selezionati e finanziati da FFC dal 2002 al 2010, sui 350 pervenuti a seguito di bando pubblico annuale, hanno prodotto 161 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE FFC E IMPACT FACTOR (2002-2010)



Delle 161 pubblicazioni scientifiche, 144 hanno goduto della valutazione internazionale con il sistema "Impact Factor": si tratta di un indice che classifica le pubblicazioni sulla base della rilevanza della rivista e della quantità di citazioni che la singola pubblicazione ha meritato. Nel grafico è indicata la somma dei valori di Impact Factor per singolo anno, dal 2002 al 31 dicembre 2010. Il cumulo complessivo di tali valori è il ragguardevole indice cumulativo di 681,8. Il valore medio complessivo è 4,74, con un picco annuale di 5,27 raggiunto nel 2010.

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona
Codice fiscale: 93100600233

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

Direzione scientifica
Direttore scientifico Gianni Mastella

Comitato di consulenza scientifica
Presidente Antonio Cao
Consulenti: Giorgio Berton, Roberto Buzzetti
Gerd Döring, Lucio Luzzatto

SERVIZI FFC

Presidenza e Segreteria
(V. Faganelli, G.Cadoni, F. Lavarini)
Tel. 045 8123438 - Fax 045 8123568
fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

Direzione Scientifica (G. Mastella)
Tel. 045 8123567
gianni.mastella@ospedaleuniverona.it
• Vicedirettore (G. Borgo)
Tel. 045 8123605 - grazborg@yahoo.it

Direzione di Gestione (G. Zanferrari)
giuseppe.zanferrari@ospedaleuniverona.it
• Tesoreria e contabilità (E. Fabietti)
Tel. 045 8123599 - 3438

Comunicazione
(T. Zarantonello, F. Lavarini, M. Cevese, R. Perbellini)
Tel. 045 8123599-3438
comunicazione.ffc@ospedaleuniverona.it
• Ufficio Stampa (P. Adami)
Tel. 045 581893
patrizia@clabcomunicazione.it

Eventi/Fund-raising
(G. Buemi, L. Pompele)
Tel. 045 8123599
marketing.ffc@ospedaleuniverona.it

Gestione Delegazioni, Gruppi, Volontari FFC
(J. Bianchetti, M. Giacopuzzi)
Tel. 045 8123604-3605
marketing.ffc@ospedaleuniverona.it

Sito internet:
www.fibrosicisticaricerca.it

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

Presidente
VITTORIANO FAGANELLI

Vicepresidente
MATTEO MARZOTTO

Direttore Scientifico
GIANNI MASTELLA

Presidente Comitato Scientifico
ANTONIO CAO

PER DONAZIONI E VERSAMENTI

Donare on-line con carta di credito è facile, sicuro, veloce

- **c/c postale n. 18841379**
- **Bonifico Unicredit Banca: IT 03 N 02008 11718 000009465517**
- **Bonifico Banca Popolare di Verona: IT60V0518811708000000048829**
- **On-line sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it**

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

Codice Fiscale 93100600233

ffc
www.fibrosicisticaricerca.it