

Notiziario



FFFC

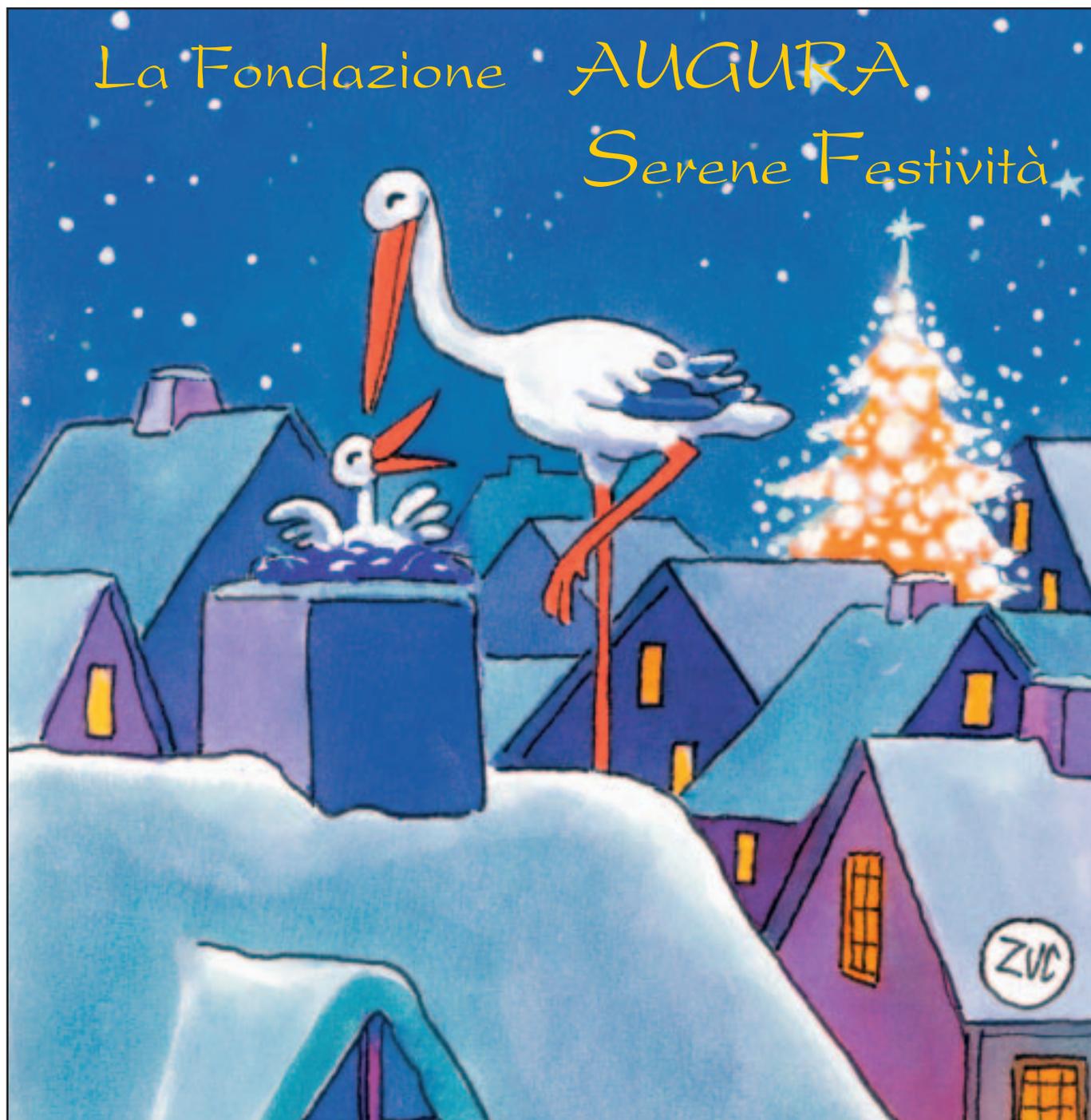
FONDAZIONE PER LA RICERCA
SULLA FIBROSI CISTICA - ONLUS

Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

Presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
collabora con la Lega Italiana Fibrosi Cistica

N. 10 DICEMBRE 2004



La Fondazione AUGURA
Serene Festività

“Adotta un progetto” sta crescendo

Sono arrivati i primi frutti della campagna “Adotta un progetto”. Anche noi come la “nostra” cicogna, siamo felici e soddisfatti. Un grazie alle Aziende, alle Scuole, alle Associazioni e Delegazioni Fibrosi Cistica che hanno creduto e investito in queste adozioni.

In questo numero

Il Notiziario FFC al suo 10° Numero	Pag 2
Cose della 11ª Settimana della Ricerca Italiana per la Fibrosi Cistica	Pag 3
I progetti del 2003: stato di avanzamento	Pag 4
Campagna natalizia 2004: nuova raccolta fondi per la ricerca CF 2005	Pag 11
Le scuole adottano un progetto	Pag 12
Un filmato sulla Fibrosi Cistica	Pag 13
Aziende e Ricerca: spunti da una tavola rotonda	Pag 13
11ª Convention d'Autunno dei Ricercatori Italiani per la CF: un bilancio del percorso di ricerca italiano	Pag 15
Notizie dal 18° Congresso Nordamericano sulla Fibrosi Cistica (St. Louis)	Pag 20
Echi da Palermo: X° Congresso Italiano Fibrosi Cistica	Pag 24
A Palermo eletto il primo direttivo della nuova Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)	Pag 27

Appuntamenti 2005

10 Febbraio

Scadenza presentazione progetti di ricerca CF (Bando 15.12.04) (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

13-14 Maggio Verona

III° Seminario di Primavera: aggiornamento su aspetti emergenti della ricerca CF, con sessione divulgativa il 14.05 (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

22-25 Giugno Creta (Grecia)

28° Congresso Europeo sulla Fibrosi Cistica (ecfc2005@ics.dk) www.europeanCFconference.org

20-23 Ottobre Baltimore

19° Conferenza Nordamericana sulla Fibrosi Cistica (nacf@cff.org)

18-19 Novembre Verona

IIIª Convention d'Autunno dei Ricercatori Italiani CF (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

Bollettino quadrimestrale della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
Presso Ospedale Maggiore,
Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona

DIRETTORE RESPONSABILE
Andrea Sambugaro

REDAZIONE
Tecla Zarantonello

CONSULENZA SCIENTIFICA
Gianni Mastella

REALIZZAZIONE GRAFICA
Giovanna Dolfini

STAMPA
Tipografia Artigiana di Mengoi Giorgio e Danilo
Via Monte Carega, 8 San Giovanni Lupatoto (UR)

REGISTRAZIONE
Tribunale di Verona n° 1533 del 13/3/2003

Notiziario FFC: al numero 10

Una breve ma significativa storia



Il Numero 1 del Notiziario

Se le celebrazioni hanno un senso, questa dell'uscita del 10° numero del Notiziario FFC intende proporre la sintesi di un percorso nel quale si è mossa la Fondazione negli ultimi 3 anni. Ecco le brevi note con cui il Presidente Vittoriano Faganelli annunciava l'uscita del 1° numero del bollettino di informazione (8 pagine di francescana impostazione) il 1° Dicembre 2001:

"Con questo Notiziario la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica intende avviare un piccolo strumento di informazione essenziale su ciò che si muove dentro ed intorno al suo ambito. Esso è rivolto a tutti gli Amici che della Fondazione condividono in qualche misura gli scopi e che, a vario livello, hanno contribuito o contribuiranno a sostenerne le iniziative, dirette a favorire e sostenere lo sviluppo della ricerca sulla fibrosi cistica in Italia, in stretta connessione con quello delle strategie di assistenza ai malati ed alle loro famiglie"

Con la fine del 2001 si chiudeva la prima fase di vita della Fondazione, nata nel gennaio 1997. La strategia iniziale era stata quella di creare nel contesto dell'Azienda Ospedaliera di Verona, in collaborazione con il suo storico Centro Fibrosi Cistica, una struttura di ricerca nuova ed aperta all'innovazione, fortemente integrata con l'assistenza ai malati. Quel progetto, impostato sulla base di una convenzione con l'Azienda

Ospedaliera, intendeva mettere in comune tra pubblico e privato risorse economiche e intellettuali per sviluppare una rete nazionale orientata alla ricerca sulla fibrosi cistica. Il progetto, come noto, irrimediabilmente fallì. Ma esso fu recuperato nella sostanza, a partire dal 2001, in una dimensione nuova: chiamare a raccolta ricercatori italiani di diversa provenienza e di varia competenza per lanciare una competizione aperta alla realizzazione di progetti innovativi. La risposta dei ricercatori fu più generosa del previsto. Si ricorda l'incontro di fine gennaio 2002 in cui si riunirono a Verona, presso l'hotel Accademia, quasi 100 ricercatori, impegnati a far conoscere le linee di ricerca e le competenze di cui disponevano i loro gruppi e laboratori, desiderosi di mettersi a disposizione per questa impresa. Ben presto uscirono bandi di concorso annuali per la selezione dei migliori progetti: anche la risposta ai bandi fu di grande dimensione e qualità. Purtroppo si è riusciti a finanziare solo una parte di tali progetti, perché le risorse disponibili erano limitate, ma il segnale che in Italia vi erano le condizioni per un rilancio alla grande della ricerca per la fibrosi cistica è venuto con grande evidenza in questi 3 anni e ne è stata testimonianza anche la recente Convention dei Ricercatori CF, tenutasi a Verona il 19 e 20 novembre scorso.

Parallelamente è andato crescendo l'interesse della popolazione a que-

sta iniziativa. In tre anni i sostenitori sono più che triplicati ed anche le risorse economiche messe a disposizione della ricerca si sono accresciute. Sono sorte delegazioni e gruppi di sostegno della Fondazione. Si è sviluppata una promettente intesa, su obiettivi e azioni comuni, con la Lega Italiana Fibrosi Cistica. Annoveriamo due grandi campagne (la Settimana della Ricerca Italiana per la Fibrosi Cistica) e moltissime iniziative ter-

ritoriali, che si svolgono durante l'anno, che ancora non hanno prodotto il cumulo di entrate che sarebbero necessarie per i progetti in questione ma che comunque hanno diffuso la conoscenza sui problemi CF e aumentato la sensibilità delle persone a farsi carico con noi del futuro di tanti malati.

IL NOTIZIARIO FFC è stato buon compagno di questo percorso, ha cercato, assieme al sito web

www.fibrosicisticaricerca.it ed ai primi numeri della newsletter elettronica, di dare notizie di casa e di fuori su tutto quanto sta bollendo in pentola in questo difficile campo. Esso ha perfezionato nel tempo la sua veste grafica ed ha raggiunto oggi una tiratura di circa 4000 copie. Non ci sono mancate le numerose espressioni di gradimento. Ci aspettiamo reazioni critiche, suggerimenti, proposte di collaborazione per i prossimi 10 numeri.

La Settimana è stata preparata sulla base di una intesa collaborativa tra Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e Lega Italiana Fibrosi Cistica. L'immagine guida è rimasta, come nella campagna 2003, il volto di Gianluca, il bambino che sogna di guarire dalla fibrosi cistica offrendo incitazione alla ricerca e alla speranza. La sensibilizzazione attraverso TV e radio ha avuto un notevole sforzo di promozione da parte degli organizzatori, ma vi è stata più risposta tra le emittenti locali che tra quelle nazionali: ad esempio le TV Mediaset hanno trasmesso meno spot di quelli preannunciati e la RAI all'ultimo momento ha declinato l'impegno già assunto. Parecchie emittenti locali sia TV che radio hanno trasmesso anche servizi informativi, spesso di buona qualità. Inseri pubblicitari e servizi giornalistici sono comparsi in parecchi quotidiani e periodici, anche di grande tiratura nazionale.

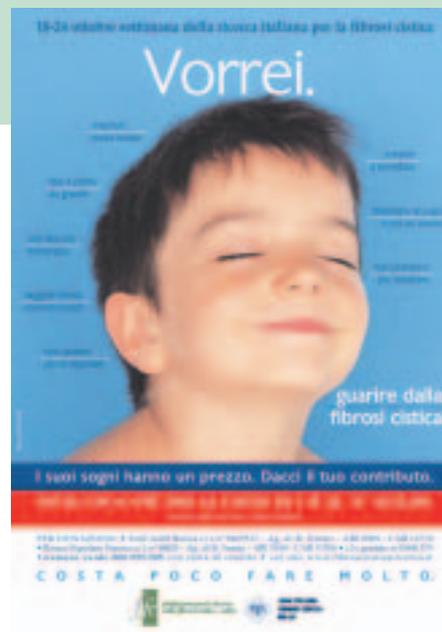
L'attivazione di catene di solidarietà attraverso gli SMS da 1 euro ha prodotto 7300 messaggi: una discreta partenza di una iniziativa di cui non avevamo esperienza, ma bisogna dire che sono mancati i testimonial televisivi, che sono l'arma vincente per questo tipo di iniziative, ed è stato limitante che una sola rete (Vodafone) sia stata coinvolta. Quasi tutte le regioni hanno promosso iniziative nelle piazze, con chioschi di vendita fiori e gadgets e con distribuzione di materiale informativo, con spettacoli teatrali, mercatini e mostre: vi hanno collaborato volon-

Cose della 11^a settimana della ricerca italiana per la fibrosi cistica

18-24 ottobre 2004

tari coordinati dalle delegazioni della Fondazione e dalle Associazioni regionali della Lega Italiana FC.

Segnaliamo a titolo di esempio alcune tra le iniziative più riuscite (non disponiamo ancora di informazioni complete dalle varie regioni). Nel Lazio, a Fondi e a Latina, vanno menzionate la mostra itinerante "Il mondo di Sara", gli incontri con le scuole, anche con raccolta fondi, alcuni spettacoli musicali e di prosa e parecchi mercatini nelle piazze. A Verona si sono sperimentate alcune iniziative nuove, localizzate in un grande storico palazzo centrale della città, il palazzo della Gran Guardia: un grande raduno di scuole superiori con proiezione di un film didattico, testimonianze di persone coinvolte e comunicazioni scientifiche (vedere più oltre "Le scuole adottano un progetto"); un concerto di musica da camera; una mostra-mercato di quadri fatta da allievi di un liceo artistico; una grande cena



di solidarietà, una tavola rotonda su "Aziende e Ricerca" (vedere più oltre servizio).

Non siamo ancora in grado di fare un bilancio economico della Campagna ma certamente si è ampliata quest'anno la sensibilizzazione su un problema di salute che è ancora assai poco conosciuto tra la popolazione.

La grande competizione di bands a Chiampo



Cena di gala alla Gran Guardia di Verona: al centro Vittorio Faganelli, Presidente della Fondazione



La cena di gala alla Gran Guardia di Verona: al centro Matteo Marzotto



progetti del 2003

Stato di avanzamento

Nel giugno del 2003 il Comitato Scientifico della Fondazione aveva selezionato per un finanziamento 13 nuovi progetti sui 39 presentati a seguito di bando pubblico. La Fondazione ha investito per i 13 progetti un totale di 508.000 euro. Forniamo qui un breve resoconto sul loro stato di avanzamento a fine ottobre 2004.



Valeria Casavola (terza da sinistra) e il suo gruppo di ricerca

Valeria Casavola, Manuela Zaccolo (Dip.to Fisiologia, Università di Bari; Ist. Veneto Medicina Molecolare, Padova)

CFTR regulation by protein-protein interactions (Regolazione della proteina CFTR mediante interazione proteina-proteina).
Prog FFC #4/2003

La fibrosi cistica (CF) è una patologia causata dalla perdita o dalla disfunzione di una proteina apicale di membrana, il CFTR, un canale per il cloro regolato dalla Protein chinasi AMP ciclico-dipendente (PKA). Mutazioni di tale proteina determinano alterazioni sia nella secrezione di cloro che nel trasporto di altri ioni. L'evidenza che il CFTR mutato, nella maggior parte dei casi di CF, conservi almeno parzialmente la propria funzione ha suggerito nuove strategie terapeutiche per il ripristino della funzionalità della proteina, alcune delle quali mirate all'amplificazione del segnale di

trasduzione cAMP/PKA.

E' ormai chiaro che la compartimentalizzazione del CFTR, in un complesso multiproteico, regoli l'attività dello stesso stabilizzando la proteina sulla superficie di membrana e/o aumentando l'efficienza della regolazione da parte della PKA. E' rilevante notare come NHERF, una proteina sub-apicale a domini PDZ, identificata come fattore di regolazione di altri trasportatori ionici di membrana, mediante il dominio PDZ1, interagisca con il CFTR provvedendo ad un potenziale meccanismo di regolazione PKA-dipendente sia sull'attività del canale che di altri trasportatori. L'obiettivo di questo progetto è quindi quello di analizzare i meccanismi e le dinamiche delle interazioni mediante le quali NHERF regola l'inserzione del CFTR sulla membrana apicale e l'attività dello stesso, una volta in situ. Studieremo anche le dinamiche spazio-temporali dell'AMP ciclico e della PKA sia in cellule che esprimono correttamente il CFTR sia in quelle con CFTR mutato. La comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione dell'attività del CFTR mediata da PKA rappresenta un passo chiave per lo sviluppo dell'effettiva terapia.



Luis J.V. Galiotta

Nicoletta Pedemonte¹, Olga Zegarra-Moran¹, Tullia Diena¹, Emanuela Caci¹, Raffaella Melani¹, Salvatore Carrabino², Massimo

Conese², Luis J.V. Galiotta¹

(1. Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Giannina Gaslini, L.go Gerolamo Gaslini 5, 16148 Genova

2. Istituto per la Terapia Sperimentale della Fibrosi Cistica, H.S. Raffaele, Via Olgettina 58, 20132 Milano)

Screening of drugs approved for human use to identify novel pharmacological tools for cystic fibrosis (Screening di farmaci già approvati per uso umano al fine di identificare nuovi mezzi farmacologici per la fibrosi cistica).
Prog FFC #7/2003

Durante il primo anno di svolgimento del progetto è stata completata l'analisi primaria di 2000 composti chimici che comprendono sia farmaci approvati per uso umano sia sostanze di origine naturale. Si è valutata la capacità di tali composti di stimolare l'attività della proteina CFTR con mutazioni che causano la fibrosi cistica (FC). In particolare, sono stati effettuati due tipi di indagine che riguardano la correzione del difetto funzionale associato alla mutazione deltaF508. Questa mutazione causa alterazioni della proteina CFTR a due livelli: 1) riduzione della capacità di trasporto di cloruro; 2) localizzazione alterata della proteina all'interno della cellula. La prima indagine ha riguardato la ricerca di composti che possano stimolare l'attività della proteina CFTR mutata (correzione del difetto di tipo 1). Sono stati trovati alcuni composti chimici che sono effettivamente in grado di aumentare in maniera significativa l'attività del canale con le mutazioni deltaF508 e G551D. La seconda indagine ha invece riguardato l'identificazione di sostanze che possano riportare la proteina CFTR

con la mutazione deltaF508 nella sua giusta posizione cellulare (correzione del difetto di tipo 2). Anche in questo caso, l'esame dei 2000 composti chimici ha rivelato la presenza di sostanze che sono apparentemente in grado di correggere il difetto funzionale associato alla mutazione. Sono ora in corso studi per la conferma dei risultati e per determinare la specificità e il meccanismo di azione. Tali esperimenti riguardano in particolare la valutazione su cellule epiteliali bronchiali e nasali in coltura da pazienti FC.

Altri studi effettuati nel primo anno riguardano altri possibili bersagli interessanti per una terapia farmacologica nella FC: canali del cloruro diversi dalla proteina CFTR e secrezione di interleuchina-8. A tal riguardo, è stato messo a punto un saggio veloce per misurare l'attività dei canali del cloruro attivati da calcio (CaCC). In questo modo sarà possibile effettuare screening di composti chimici per trovare sostanze in grado di prolungare l'attività dei canali CaCC nelle cellule delle vie respiratorie. Ciò può essere utile per compensare il difetto di trasporto di cloruro del canale CFTR nelle cellule di pazienti FC. Un'altra linea di ricerca riguarda lo sviluppo di un saggio per rivelare l'espressione del gene della interleuchina-8. Questa proteina viene prodotta in grande quantità nelle vie aeree dei pazienti dove è in parte responsabile della risposta infiammatoria che danneggia i polmoni nella FC. Il saggio permetterà di ricercare farmaci che inibiscono la produzione di interleuchina-8 e quindi di ridurre l'infiammazione.

Progetto adottato in parte dalla Fondazione Cariverona



Oscar Moran

Oscar Moran*, Chiara Pincin*, Patrizia Guida*, Vincenzo Martorana e Olga Zegarra-Moran (*Istituto di Biofisica, CNR, Genova,

Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova, e Istituto di Biofisica, CNR, Sezione di Palermo)

Activators of the CFTR ionic transport: identification and molecular modelling of the binding sites (Attivatori della proteina CFTR: Meccanismi d'azione e modelli molecolari dei siti di unione).

Prog FFC #6/2003

Molte mutazioni della proteina CFTR che producono la fibrosi cistica portano ad un difetto del trasporto di sali, in particolare dei cloruri, dovuto alla riduzione dell'attività della CFTR negli epiteli dove è espressa. Recentemente è stato identificato un insieme di sostanze, denominate attivatori, capaci di aumentare il trasporto di cloruro in cellule che esprimono la CFTR con queste mutazioni ad "attività ridotta". Questa scoperta ha portato a proporre lo sviluppo di una terapia farmacologica per alcune forme di fibrosi cistica. Ci sono evidenze che indicano che gli attivatori agiscono sulla CFTR legandosi ad una regione definita della proteina, chiamata dominio di legame dei nucleotidi (NBD). Mediante tecniche di modellistica molecolare al computer abbiamo costruito un modello strutturale di questo dominio della proteina, che ci ha permesso di identificare la zona alla quale si potrebbero legare gli attivatori. Attualmente stiamo lavorando al controllo di questo modello, mediante il confronto tra le proprietà del legame degli attivatori previsto teoricamente al computer e le caratteristiche d'azione di queste sostanze misurate sperimentalmente. Finora questo modello può predire la dose effettiva media (affinità) dei diversi attivatori per la CFTR, i cambiamenti dell'affinità dovuti ad alcune mutazioni, e ci ha permesso di costruire una cornice operativa per interpretare alcuni risultati sperimentali. Questo tipo di modello potrà in seguito essere utilizzato per la previsione al computer dell'interazione di nuove molecole con la CFTR, in modo di poter facilitare il disegno di nuove sostanze con promettenti possibilità terapeutiche.



Mario Strazzabosco

Mario Strazzabosco, Roberto Fiorotto, Carlo Spirlì.

(U.O. Gastroenterologia, Ospedali Riuniti di Bergamo; Istituto Veneto di Medicina Molecolare, Padova).

Pathogenesis and treatment of cystic-fibrosis related liver disease (Patogenesi e trattamento della patologia epatica correlata alla fibrosi cistica).

Prog FFC #11/2003

Le manifestazioni cliniche a livello epatico sono presenti nel 30% dei pazienti con fibrosi cistica e ne compromettono la sopravvivenza e la qualità di vita. La terapia farmacologica per le complicanze epatiche in corso di fibrosi cistica è attualmente limitata alla somministrazione di acido Ursodeossicolico (UDCA), del quale sono ancora poco noti i meccanismi di azione. Il nostro progetto ha lo scopo, utilizzando dei modelli in vitro, di mettere a punto nuovi approcci terapeutici per trattare le patologie epatiche correlate alla fibrosi cistica. Una strategia che potrebbe rivelarsi molto utile è quella di stimolare la secrezione biliare sfruttando vie secretorie alternative a quella del CFTR. A tale scopo durante il primo anno del nostro progetto abbiamo completato lo studio dei meccanismi molecolari alla base degli effetti coleretici della Glibenclamide, un composto della famiglia delle sulfoniluree abitualmente utilizzato nella terapia del diabete. I nostri risultati dimostrano come la glibenclamide stimoli il flusso biliare a livello dei dotti biliari tramite un peculiare meccanismo di trasporto vescicolare. Ma ancora di più notevole interesse è il risultato che la glibenclamide è in grado di ristabilire la secrezione di fluidi in frammenti dei dotti biliari isolati da topi knock-out per il CFTR, nei quali la secrezione cAMP-mediata è significativamente inibita. Inoltre, abbiamo intrapreso uno studio per chiarire quali siano i meccanismi molecolari alla base dell'effetto tera-

peutico dell'UDCA. I risultati di questo studio dimostrano che l'UDCA stimola la secrezione di fluidi nelle cellule dei dotti biliari di topo con un meccanismo dipendente dal CFTR e tramite il coinvolgimento di alcune isoforme della proteina chinasi C. Questo effetto non è però mantenuto nelle cellule isolate da topi knock-out per il CFTR, suggerendo che l'azione terapeutica dell'UDCA in fibrosi cistica dipenda da diverso meccanismo, che è attualmente oggetto dei nostri studi.

Progetto adottato in parte dalla Fondazione Cariverona.



Lisa Maria Bambara,
Cinzia Scambi

Lisa Maria Bambara, Cinzia Scambi
(Medicina Interna, Policlinico GB Rossi, Università di Verona)

Biochemical and physiopathological aspects of plasma membrane of human bronchial epithelial cells expressing DF508 mutation before and after supplementation of methylated folic acid and vitamin B12 (Aspetti biochimici e fisiopatologici della membrana plasmatica delle cellule epiteliali bronchiali umane esprimenti la mutazione DF508 prima e dopo supplementazione di acido folico metilato e vitamina B12).

Progetto pilota FFC #13/2003

Ci sono molti motivi per ipotizzare che l'acido folico possa essere utile per i pazienti con fibrosi cistica. Infatti, questa vitamina è la fonte principale di gruppi metilici che servono alle cellule del nostro organismo per il buon funzionamento di DNA, RNA, proteine e fosfolipidi. Inoltre, studi sperimentali nell'animale hanno dimostrato che la supplementazione con acido folico determina un aumento degli acidi grassi omega-3 nel plasma e nelle membrane cellulari di globuli rossi, piastrine e cellule intestinali.

Negli ultimi anni vari lavori hanno

documentato alterazioni a livello di fosfolipidi e acidi grassi omega-3 nel sangue e nelle cellule di pazienti con fibrosi cistica che sembrano essere correlate con la gravità della malattia. Freedman nel 1999 segnalava il miglioramento della funzionalità di pancreas, intestino e polmoni in animali con fibrosi cistica dopo trattamento con DHA (acido grasso omega-3).

Attualmente sono in corso studi, sia clinici che laboratoristici, per verificare se la supplementazione con acido folico può migliorare i trasporti della membrana cellulare, modificando i fosfolipidi e gli acidi grassi presenti a livello della membrana stessa. Purtroppo coltivare le cellule bronchiali in terreni di coltura poveri di acido folico non è risultato facile e i primi tentativi non hanno portato i risultati sperati, mentre dall'analisi delle cellule del sangue circolante di pazienti affetti da fibrosi cistica, trattati per un breve periodo con acido folico, sono emerse modifiche nella composizione degli acidi grassi che ci fanno sperare in risultati migliori.



Giuseppe Novelli

Giuseppe Novelli¹, Pierfranco Pignatti², Francesco Salvatore³.
(1) Dip. Biologia, Sez. Genetica, Univ. Tor Vergata, Roma; (2) Ist. Biologia e Genetica, Univ. Verona; (3) Dip. Biochimica e Biotecnologie, Univ. Napoli "Federico II")

Identification of CF modifier genes by family studies and microarray analysis.

(Identificazione di geni modificatori della fibrosi cistica attraverso studio di famiglie ed analisi "microarray").

Prog FFC #8/2003

La Fibrosi Cistica è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene CFTR. Il fenotipo clinico risulta altamente eterogeneo sia tra i diversi individui

affetti che tra i malati della stessa famiglia a causa della presenza di geni modificatori, diversi dal gene CFTR, e di fattori ambientali. Benché sia stato prodotto uno sforzo scientifico considerevole, i meccanismi patogenetici precisi della FC non sono ancora chiari, e il ruolo dei geni modificatori totalmente sconosciuto.

L'obiettivo di questo progetto è l'identificazione dei geni di suscettibilità in grado di influenzare la gravità clinica della malattia. A tale scopo abbiamo riunito le esperienze di tre gruppi di ricerca diversi con conoscenze specifiche sulla genetica e la genomica della FC ed abbiamo condotto lo studio mediante un duplice approccio:

- 1- Studio di varianti in geni candidati che possono essere associate ai diversi quadri clinici di Fibrosi Cistica. Sono stati analizzati dalle diverse unità operative geni coinvolti nella risposta infiammatoria, geni che regolano l'attività del CFTR e geni che sono responsabili del target del CFTR sulla membrana. Questo ha permesso di individuare varianti in alcuni geni che risultano statisticamente significative se associate ad alcuni fenotipi FC.
- 2- Analisi mediante la tecnica di microarray a cDNA, che permette di comparare l'espressione genica di due diverse popolazioni cellulari analizzando contemporaneamente migliaia di geni nello stesso esperimento. Questo permette di identificare i geni il cui livello di espressione risulta differente comparando individui sani ed individui affetti.

Lo studio è stato condotto su linee cellulari provenienti da tessuto bronchiale di individui sani ed affetti.

I nostri risultati hanno confermato la presenza di geni differentemente espressi (ipo ed iperespressi), alcuni dei quali sono stati confermati mediante Real Time PCR, e sono in seguito stati caratterizzati a livello genotipico.



Elisa Goina,
Franco
Pagani

Franco Pagani, Elisa Goina
(ICGEB, Trieste)

Molecular pathology of CFTR pre mRNA splicing. Diagnostic and therapeutic aspects” (Patologia molecolare di “mRNA splicing” del gene CFTR. Aspetti diagnostici e terapeutici).

Prog FFC #9/2003

Questo studio ha come obiettivo, attraverso la identificazione dei meccanismi di base implicati nello “splicing” e lo studio delle alterazioni patologiche connesse, lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche nella Fibrosi Cistica. Il primo passo nella espressione del gene della Fibrosi Cistica consiste nella produzione di una molecola di RNA precursore che e' identica a quella del DNA che funge da stampo. Questa molecola di RNA precursore, enormemente piu' lunga dell'RNA maturo, contiene la informazione necessaria per dirigere la sintesi della proteina CFTR. Tuttavia, poiche' questa informazione e' contenuta solo in alcune porzioni della molecola di RNA (gli esoni), la maggior parte della sequenza originaria (gli introni) viene rimossa attraverso il meccanismo dello “splicing”. Per la formazione della molecola di 6.500 basi del CFTR i segmenti rimossi sono enormemente piu' lunghi: ben 188.000 basi. Mutazioni nel gene del CFTR possono alterare lo splicing generando la malattia. In molti casi tuttavia e' difficile riconoscere e/o predire se un particolare cambiamento nel gene produrra' un difetto di splicing. Questo perche' molti dei segnali che regolano lo splicing sono complessi, non ben conosciuti e possono essere distribuiti nella intera molecola di RNA. In questo studio abbiamo analizzato in dettaglio l'effetto di mutazioni nell'esone 12 sul processo di splicing. Le mutazioni esoniche vengono categorizzate normalmente secondo il loro effetto sulla proteina: mutazioni sinonime non cam-

biano la proteina e mutazione non-sinonime che causano un cambio aminoacidico. Generalmente vengono considerate come patologiche solo le mutazioni non-sinonime. In questo studio, si e' dimostrato che numerose mutazioni sia non sinonime cosi' come quelle sinonime possono causare un difetto di splicing con esclusione dell'esone dal mRNA. In particolare e' stata compiuta una analisi sistematica dell'effetto di gran parte dei siti sinonimi sullo splicing. Inaspettatamente, una sostituzione sinonima su quattro induce salto dell'esone. Inoltre abbiamo studiato con quale meccanismo le mutazioni possono causare un difetto di splicing. Questo ha portato alla identificazione di proteine dello “splicing” che prendono contatto e si legano alle basi dell'RNA ed in tal modo modulano lo splicing. Tale dato e' di notevole interesse poiche' mediante la modulazione di queste proteine, o la creazione di varianti terapeutiche, sara' possibile in futuro cercare di correggere il difetto di base, cioe' lo splicing.



Cristina Bombieri

Pierfranco Pignatti, Carlo Castellani, Guido Modiano, Cristina Bombieri

(Sezione di Biologia e Genetica, Università di Verona; Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, Verona; Dip. Biologia “E. Caffè”, Università di Roma-Tor Vergata)

Assessing the possible utilization of the CFTR-M470V genotyping for CF risk determination

(Determinazione del possibile utilizzo del polimorfismo cftr-m470v per la determinazione del rischio di FC).

Prog FFC #10/2003

Questo studio si proponeva di determinare se i geni CFTR con la variante M del polimorfismo M470V hanno un rischio aumentato rispetto a quelli con la variante V di pre-

sentare, in un'altra posizione, anche una mutazione causa di fibrosi cistica (FC). Per verificare questa ipotesi abbiamo analizzato il polimorfismo M470V e le principali mutazioni causa di fibrosi cistica in un campione di 170 famiglie di pazienti affetti da FC, per un totale di 510 individui. Essendo già noto che la mutazione F508del si trova sui geni CFTR che presentano la variante M del polimorfismo, i pazienti selezionati avevano almeno una mutazione diversa dalla F508del.

E' stato possibile determinare quale variante del polimorfismo fosse associata con la mutazione FC in 152 delle famiglie studiate, per un totale di 304 geni: 100 geni sono stati esclusi perché portavano la mutazione F508del e l'analisi statistica si è focalizzata sui 204 restanti. La variante M è stata trovata in 171/204 geni (84%), un valore di molto superiore all'atteso, dato che la variante M è presente nella popolazione generale con una frequenza del 38.5%.

I risultati ottenuti confermano quindi la presenza preferenziale delle mutazioni causa di FC nei geni CFTR con la variante M del polimorfismo M470V. L'analisi di questo polimorfismo permette pertanto di identificare gli individui (o le coppie) che hanno un rischio maggiore di avere mutazioni FC, sui quali può essere più indicato proseguire con l'analisi genetica molecolare per identificare l'eventuale mutazione: un individuo omozigote per la variante M avrebbe un rischio di essere portatore di una mutazione FC di 1/11 (9.24%), circa 13 volte superiore rispetto ad un individuo omozigote per la variante V, il quale avrebbe un rischio di 1/143 (0.70%).

L'analisi del polimorfismo M470V potrebbe essere utile come primo approccio di screening del portatore nella popolazione generale o per iniziare le indagini in paesi economicamente svantaggiati, dati i costi contenuti e la semplicità del test con cui viene analizzato questo polimorfismo.



Alessandra Bragonzi

Sara Montanari, Gerd Doering e Alessandra Bragonzi

(Istituto Terapia Sperimentale Fibrosi Cistica, H. S. Raffaele, Milano; Institut für Allgemeine Hygiene und Umwelthygiene, Universität Tübingen)

Gene regulation and adaptive mutations of *Pseudomonas aeruginosa* in a chronic lung infection model for cystic fibrosis.

(Regolazione genica e mutazioni adattative di *Pseudomonas aeruginosa* in un modello animale murino ed in pazienti con Fibrosi Cistica).

Prog FFC #3/2003

Nelle vie aeree di pazienti con fibrosi cistica (FC), la *Pseudomonas aeruginosa* incontra condizioni di stress quali, la crescita in anaerobiosi, la pressione del sistema immunitario ed i trattamenti antibiotici. In queste condizioni, *P. aeruginosa* si adatta e cambia il suo fenotipo in mucoide, producendo copiose quantità di un polisaccaride extracellulare chiamato alginato. Questo fenotipo è evidenziabile in colture microbiologiche (in vitro) di pazienti con infezione cronica ed è stato associato a mutazioni nel gene *mucA*. Ad oggi, non esistono sufficienti dettagli microbiologici che permettano di definire quale sia la cinetica di questo processo adattativo in vivo e quali meccanismi genetici consentono la persistenza di *P. aeruginosa*. Per questo obiettivo, abbiamo messo a punto un modello animale murino per la FC dove un ceppo da laboratorio non-mucoide di *P. aeruginosa* (PAO1) è stato incluso in sfere di agar e veicolato nel polmone tramite iniezione intratracheale. Abbiamo dimostrato che le sfere di agar si caratterizzano per una parziale assenza di ossigeno riflettendo le condizioni esistenti nel muco FC. Nel polmone murino, *P. aeruginosa* sottoposta a stress anaerobico cresce formando macro-colonie ed attiva la regolazione genica inducendo espressione di alginato entro

24 ore dall'infezione. I geni coinvolti nell'espressione di alginato in condizioni anaerobiche sono: *algU/algR/algD* e *mucABCD*, come dimostrato da analisi dell'espressione genica attraverso microarray. In vivo, il processo di adattamento e' rapido ma il fenotipo viene perso quando *P. aeruginosa* e' ris cresciuta in vitro. Il cambiamento fenotipico è un fenomeno di adattamento generale e non esclusivo del ceppo di laboratorio PAO1. 25 ceppi ambientali di *P. aeruginosa*, negativi per alginato in condizioni aerobiche, cambiavano il loro fenotipo in positivo quando cresciuti in condizioni anaerobiche. Dal punto di vista clinico questi risultati implicano che batteri positivi per alginato di *P. aeruginosa* potrebbero essere presenti nell'epitelio respiratorio di pazienti dopo pochi giorni dalla colonizzazione ma non identificabili in colture microbiologiche. Infatti, *P. aeruginosa*, positiva per alginato, era presente in 17 sputi di pazienti FC, le cui colture microbiologiche evidenziavano solo *P. aeruginosa* non mucoide. Questi risultati dimostrano che la regolazione genica di alginato ha un ruolo fondamentale nel determinare la sopravvivenza e virulenza di *P. aeruginosa* anche in assenza di un fenotipo mucoide stabile. Al fine di determinare il ruolo di mutazioni nel gene *mucA* 37 ceppi di *P. aeruginosa* sono stati isolati da pazienti FC dopo colonizzazione cronica. Dopo 4-18 anni di persistenza nelle vie aeree, mutazioni in *mucA* erano presenti solo nella metà dei ceppi suggerendo che la presenza di una mutazione in questo gene non è determinante nella persistenza e virulenza di *P. aeruginosa* nelle vie aeree FC.



Vittorio Venturi

Vittorio Venturi
(Internat. Centre Genetic Engineering & Biotechnology, Padriciano Trieste)

The quorum sensing regulon of the emerging fibrocystic bacterial pathogen *Burkholderia cepacia* (Il sistema di regolazione "Quorum sensing" nel patogeno emergente *Burkholderia cepacia*).

Prog FFC #10/2003

Il lavoro di ricerca del nostro gruppo si focalizza sul sistema di quorum sensing di diversi microorganismi fra cui *Burkholderia cepacia*. *Burkholderia cepacia* è un batterio ambientale capace di colonizzare sia tessuti vegetali che animali, e la sua importanza come patogeno opportunisto nelle infezioni nosocomiali, in particolare per i pazienti affetti da fibrosi cistica o altre patologie respiratorie, sta crescendo rapidamente sia per numero di casi sia per varietà delle specie: da campioni clinici sono stati individuati molti membri del *Burkholderia cepacia* complex e anche di altre specie come *B. glumae*. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica le infezioni polmonari possono portare ad un drastico peggioramento delle loro condizioni; la normale terapia antibiotica è per *Burkholderia cepacia* fortemente limitata per via della sua innata ed acquisita resistenza agli antibiotici e dalla produzione di biofilm. Negli ultimi cinque anni e' apparso sempre piu' evidente che in questi microorganismi esiste un sistema di regolazione genica che coinvolge la comunicazione fra batteri mediante la produzione di molecole segnale chiamate autoinduttori e di proteine regolatrici che interagiscono con essi. Questa comunicazione permette ai batteri di coordinare l'espressione di molti fattori, compresi quelli di virulenza e la produzione e crescita in forma di biofilm, rendendoli piu' aggressivi, dannosi e difficili da estirpare in caso di infezione. Il sistema di regolazione necessario per ottenere questa coordinazione si chiama Quorum Sensing. Il progetto di ricerca condotto nel nostro laboratorio studia questo sistema di comunicazione fra batteri e i fattori che lo regolano e che lui regola. Nell'anno di attivita' di

ricerca finanziato dalla Fondazione per la Fibrosi Cistica abbiamo individuato 28 geni regolati attivamente dal quorum sensing in *B. cepacia* ed abbiamo studiato le relazioni che intercorrono fra il sistema di quorum sensing ad altri importanti regolatori globali in *Pseudomonas*. (I risultati ottenuti fin'ora sono stati pubblicati e sono a disposizione della comunità scientifica). Comprendere bene questi meccanismi e le relazioni che intercorrono fra essi e' molto importante perche' il coinvolgimento del quorum sensing nella virulenza di organismi patogeni per i pazienti affetti da CF come *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* e' stato gia' dimostrato cosi' come e' stato dimostrato che in altre specie batteriche, patogene per le piante, quali per esempio *Erwinia carotovora*, l'inattivazione del sistema del Quorum Sensing riduce notevolmente la patogenicità del batterio in vivo.



Renato Fani

Renato Fani¹, Graziana Manno³, Giovanni Taccetti⁴, Silvia Tabacchioni²

(1 Dipartimento di Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze; 2 ENEA Casaccia, Biotecgen; 3 Lab. di Ricerca Diagnostica Infettivologica, Istituto G. Gaslini, Genova; 4 Divisione di Pediatria, Malattie infettive, Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze) **Development of a rapid diagnostic test to discriminate *B. cepacia* complex species and genomovars in routine clinical analysis involving CF patients. (Sviluppo di un test diagnostico per la discriminazione di specie e genomovars di *Burkholderia cepacia* complex nella routine clinica).**

Prog FFC #5/2003

Il *Burkholderia cepacia* complex, categoria tassonomica comprendente patogeni opportunisti responsabili della grave condizione clinica conosciuta come "cepacia syndrome", che affligge tanto pazienti CF che immunodepressi in genere, risulta spesso di difficile trattamento terapeutico a causa dell'elevata trasmissibilità e della resistenza di alcuni ceppi a numerosi antibiotici. L'identificazione di questi batteri risulta lunga e difficoltosa a causa della complessità tassonomica del complex, che comprende nove diverse specie genomiche o genomovar (gvr), e dei metodi analitici attualmente in uso (RFLP o PCR-specie specifiche del gene *recA*) non sempre di facile lettura o esenti da errori. Lo scopo del progetto è pertanto quello di mettere a punto un nuovo sistema, basato sull'analisi SNP (Single Nucleotide Polymorphism), che permetta di discriminare le diverse specie del complex, e sia di facile applicazione alla routine clinica.

Durante il primo anno di attività è stato definito un pannello di oltre 100 ceppi batterici (clinici e/o ambientali), rappresentativo di tutto il Bcc, comprendente 50 ceppi di cui era già nota la sequenza di *recA*, che era stata già recuperata dalle banche dati. Successivamente è stata determinata la sequenza nucleotidica del gene *recA* da oltre 60 ceppi Bcc in modo da avere a disposizione un numero di sequenze *recA* sufficiente (>100) per poter passare alla loro analisi comparativa. Questa ha permesso di identificare, all'interno delle regioni variabili del gene, i siti polimorfici (in conseguenza di "mutazioni puntiformi") che caratterizzano in modo univoco una specie o un genomovar dall'altro. E' stato così possibile disegnare un set di cinque primer il cui utilizzo permette di discriminare inequivocabilmente i batteri BCC dei gvr IIIa, IIIb, IIIc, III d e V. I dati sperimentali finora ottenuti sui batteri appartenenti al gvr III e V sono in perfetto accordo con quelli attesi, confermando quindi la potenzialità del sistema sperimentale che, in seguito, sarà sag-

giato su altri batteri del Bcc, appartenenti agli stessi e ad altri genomovar.

Contemporaneamente è stato anche avviato lo studio di un secondo marcatore molecolare da affiancare al gene *recA*: *gyrB*, gene comunemente analizzato per l'identificazione di ceppi appartenenti a diverse specie batteriche. Lo studio di questo marcatore non è stato finora portato avanti sui batteri appartenenti al BCC, sono quindi risultate disponibili in banca dati solo tre sequenze nucleotidiche appartenenti a batteri del complex. E' stato quindi necessario mettere a punto un sistema di amplificazione via PCR del gene *gyrB* da batteri del Bcc; da 50 ceppi è stato amplificato un frammento di circa 2100 bp, di cui è stata successivamente determinata la sequenza nucleotidica. L'analisi comparativa di queste sequenze è in fase avanzata e permetterà di identificare dei siti polimorfici da utilizzare nella tecnica SnuPE e/o RFLP.



Olga Zegarra

Olga Zegarra-Moran, Giovanni Candiano, Luca Bini

(Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova; Laboratorio di Nefrologia, Istituto G. Gaslini, Genova; Dipartimento di Biologia Molecolare, Univ. Degli Studi di Siena)

Proteomics of the airways surface liquid: implications for cystic fibrosis

(Proteomica del liquido di superficie delle vie aeree: implicazioni per la fibrosi cistica).

Prog #7/2003

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica nella quale la mutazione di un gene che codifica per un canale permeabile al cloruro, porta ad un'alterazione

nell'assorbimento e secrezione di fluido nell'epitelio delle vie aeree e secondariamente a colonizzazione batterica e ad un massiccio processo infiammatorio. Il meccanismo che porta alla colonizzazione batterica nella FC è ignoto, ma è possibile che il difetto primario provochi la perdita o la modificazione di un fattore importante nel sistema di difesa delle vie aeree. Questo progetto ha lo scopo di identificare le proteine secrete dall'epitelio delle vie aeree e di valutare se diversi stimoli proinfiammatori siano capaci di modificare la concentrazione di alcune di queste proteine.

In questo primo anno di progetto noi abbiamo usato la proteomica come metodo per identificare le proteine che l'epitelio delle vie aeree secerne in condizioni normali e nei processi infiammatori. Per fare ciò abbiamo recuperato ed analizzato il fluido che bagna la superficie delle vie aeree di un modello sperimentale di cellule bronchiali, in presenza e in assenza di stimoli infiammatori simili a quelli presenti nei bronchi dei pazienti FC. Mediante spettrometria di massa sono state identificate molte proteine, alcune delle quali con funzione e ruolo nell'epitelio delle vie aeree già note; altre con funzione nota in altri distretti, ma la cui presenza sull'epitelio era ignota. Altre proteine invece sono funzionalmente sconosciute. Sono state inoltre identificate delle proteine la cui produzione è modificata da diversi stimoli proinfiammatori. Il coinvolgimento di alcune proteine identificate nei fenomeni infiammatori è stato confermato con metodi molecolari e biochimici. Di particolare interesse la presenza regolata da alcuni stimoli infiammatori di gelsolina, una proteina che rompe i filamenti di actina e quindi serve a diminuire la viscosità del muco. Abbiamo anche iniziato lo studio del fluido di epitelio FC. In questo caso è importante analizzare epitelio di molti individui per stabilire se eventuali differenze con epitelio non-FC siano dovuti alla malattia stessa oppure se si tratti di semplici variazioni individuali.

Questi esperimenti sono in fase di analisi. Per il secondo anno di progetto stiamo iniziando lo studio delle proteine secrete da cellule ghiandolari Calu-3 e metteremo su un protocollo per recuperare secrezione di ghiandole ex vivo. Continueremo anche lo studio delle proteine secrete da epitelio FC.



Anna Bossi

Anna Bossi
(Istituto di Statistica e Biometria dell'Università di Milano)

Construction of an annually updated hypertest allowing flexible access to aggregated data coming from the Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR).

(Realizzazione di un ipertesto per l'utilizzo guidato dei dati del registro italiano per la fibrosi cistica, con aggiornamento annuale del data base usato per le analisi).

Prog FFC #12/2003

Nel 1988, presso l'Istituto di Statistica Medica e Biometria dell'Università degli Studi di Milano, si è istituito il Registro Italiano per la Fibrosi Cistica (RIFC) al fine di censire i pazienti FC in cura presso i Centri specializzati. Negli ultimi 15 anni, il Registro ha archiviato i dati anagrafici, le modalità di diagnosi, la tipizzazione genetica degli oltre 4000 pazienti residenti in Italia. Dal 1998 il Registro include anche dati concernenti trapianto di organi, insorgenza di complicanze, dati antropometrici, microbiologici e di funzionalità respiratoria.

I dati sinora analizzati sono stati sintetizzati in Rapporti Statistici annuali (inviati ai Direttori dei Centri FC) e in articoli pubblicati su riviste nazionali ed internazionali o utilizzati per comunicazioni a convegni. Tuttavia, per consentire l'accesso ai dati archiviati ad un pubblico più vasto, si è

ritenuto utile costruire uno strumento (disponibile in rete) che offrisse la possibilità di ottenere molte delle informazioni contenute nel RIFC.

I dati forniti sono disponibili aggregati a livello nazionale o disaggregati per regione di nascita o di residenza dei pazienti ma non per Centro FC. Per ora, le variabili per le quali si forniscono informazioni sono quelle relative a: Dati Anagrafici, Diagnosi, Status del paziente, Trapianto d'organo.

L'interfaccia grafica è stata realizzata in modo che l'utente possa disporre, nel modo più semplice e completo possibile, dell'insieme delle variabili disponibili e dei raggruppamenti possibili per sintetizzarle. A partire da un menù di facile consultazione, e senza particolari conoscenze statistiche od informatiche, è possibile selezionare le variabili di interesse (da 1 a 3 contemporaneamente). I risultati sono forniti sotto forma di tabelle e, in alcuni casi, sono disponibili anche grafici e semplici statistiche descrittive.

Ogni anno sarà possibile aggiornare il database sul quale sono effettuate le elaborazioni ed eventualmente aggiungerne di nuove. Tutto ciò senza che l'utente abbia diretto accesso ai dati che saranno sempre e solo disponibili in forma aggregata e non manipolabili da chi richiede le elaborazioni.

CAMPAGNA NATALIZIA 2004: RACCOLTA FONDI PER LA RICERCA CF 2005

La campagna natalizia si colloca quest'anno tra il 1° Dicembre 2004 e l'Epifania 2005. E' da considerarsi come il prolungamento della Settimana di Ottobre o perlomeno come l'utilizzo della sensibilizzazione promossa in Ottobre per realizzare una raccolta di fondi sufficiente a dar vita nel 2005 a nuovi progetti di ricerca CF. Anche in questa campagna faranno a gara le iniziative creative delle Associazioni regionali CF, delle Delegazioni e dei Gruppi di volontariato: si stanno ingaggiando gruppi di Scout, gruppi dell'Associazione Alpini, allievi e insegnanti di varie scuole. Il motivo dominante della campagna sarà la distribuzione dei gadgets "Gli orologi-sveglia del tempo dei sorrisi", con offerta minima di 5 euro. In parecchie città sono già in programma servizi televisivi di informazione e sensibilizzazione. Sono benvenuti i volontari che vorranno collaborare in ogni forma. I contatti informativi con la Fondazione sono: e-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it; telef. 045 807 3438 / 045 807 3604/ 045 807 3599.

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus **cf** per la ricerca della cura - onlus

FIBROSI CISTICA SOLO LA RICERCA PUÒ SCONFIGGERLA

Costa poco fare molto

*l'orologio per...
...tempi migliori.*

Vorrei...
svegliarmi quando...
...potrei fare meglio

Campana raccolta fondi
per la Ricerca Italiana
sulla Fibrosi Cistica

€ 5,00

Per Informazioni:
Tel. 045 8073438 - 8073604 - 8072699 - Fax 045 8073568
e-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it - www.fibrosiscisticaricerca.it



Le scuole adottano un progetto



Logo "Abbiamo adottato un progetto"



Il grande raduno delle scuole superiori a Verona: 700 ragazzi al palazzo della Gran Guardia
Sotto: I relatori del raduno scolastico: da sin Dr.ssa Borgo, Carolina, Claudia, Tecla, Dr. Braggion

In occasione della IIa Settimana della Ricerca Italiana CF, il 19 Ottobre scorso, nella meravigliosa cornice del Palazzo della Gran Guardia a Verona si sono dati convegno 700 allievi delle scuole superiori veronesi per sentir parlare della fibrosi cistica. E' stato un esperimento pilota di comunicazione di massa a ragazzi di 16-17 anni. Gli allievi erano stati in parte preparati dagli insegnanti su alcuni aspetti chiave dei temi in questione. E' stato proiettato in apertura un film che illustrava gli aspetti essenziali della malattia, raccontati da una madre e poi sviluppati da alcuni medici, con un forte supporto di immagini

animate (vedere più oltre informazioni sul film). Ha fatto seguito la testimonianza di una giovane paziente e quella di una madre, con successivi interventi di medici e di una assistente sociale. Vi è stato anche uno scambio di vivaci domande e risposte. Nel complesso una iniziativa di successo, che si è conclusa con l'appello alle scuole che hanno partecipato ad adottare ciascuna un progetto di ricerca tra quelli selezionati e finanziati dalla Fondazione.

L'appello all'adozione ha già trovato risposta presso tre istituti scolastici, che hanno individuato ciascuno un progetto che intendono adottare. L'adozione si caratterizzerà con una doppia ricaduta. Le scuole organizzeranno raccolta di fondi per sostenere il progetto che hanno fatto proprio, attraverso varie iniziative, nelle quali coinvolgeranno anche familiari ed amici: vendita di gadgets della Fondazione, lotterie, spettacoli teatrali, feste, sottoscrizioni,

gare sportive. D'altro canto, le scuole avranno modo di interagire con i gruppi di ricerca interessati attraverso seminari di approfondimento tenuti dai ricercatori su aspetti particolari della ricerca di interesse per gli allievi, visite informative ai laboratori, piccole ricerche su tematiche del progetto fatte da gruppi selezionati di ragazzi. Abbiamo notizia che altri istituti scolastici intendono aderire all'iniziativa.

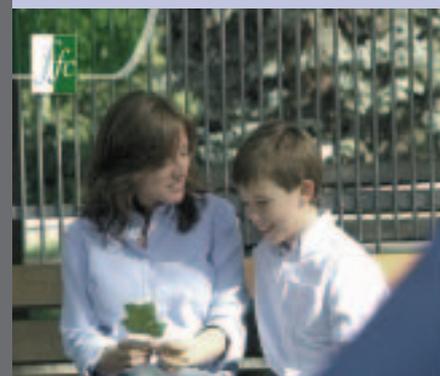
In questo esperimento pilota c'è una idea guida che è quella di accostare più direttamente gli adolescenti al mondo della ricerca al tempo stesso che essi hanno l'opportunità di contribuire anche economicamente al sostegno della ricerca. In sostanza, una semina per un futuro di persone più consapevoli dell'importanza della ricerca per lo sviluppo della Comunità. Se l'esperimento avrà successo, e vi stanno lavorando con entusiasmo parecchi insegnanti, esso potrà essere proposto ed esportato anche in altre sedi: altrove peraltro è già in atto qualche iniziativa molto interessante con le scuole, come nel caso di Latina, di Fondi, di Trento.



Il Dr Baldo con i ragazzi del liceo Scientifico "L. Da Vinci" di Trento

Un filmato sulla Fibrosi Cistica

- 1 - Immagine di apertura del filmato
- 2 - La mamma che racconta con il figlio Francesco



La Fondazione ha realizzato recentemente un filmato sulla fibrosi cistica. Esso illustra in maniera elementare i temi fondamentali della malattia, esposti con veridicità ma anche con impronta positiva, e della ricerca scientifica su cui la Fondazione è impegnata con una grande promozione nazionale. Il film inizia con la testimonianza di una mamma che racconta la propria storia nella cornice di un campo giochi in cui suo figlio Francesco si cimenta gioioso con i coetanei. La dottoressa Borgo riferisce con linearità didattica i problemi genetici e clinici della malattia, coadiuvata da numerose immagini parlanti. Il professor Berton e il Professor Pignatti introducono i temi della ricerca, illu-

strati e spiegati con semplici ed efficaci immagini animate da uno speaker. Vittoriano Faganelli, Matteo Marzotto e Gianni Mastella concludono il filmato riproponendo gli scopi e le iniziative della Fondazione con l'appello all'adozione di un progetto di ricerca. Il filmato è stato molto apprezzato da quanti hanno potuto sinora visionarlo ed ha avuto un certo successo tra gli insegnanti e gli allievi delle scuole che hanno partecipato all'incontro di Verona, ma anche tra gli imprenditori che hanno partecipato alla tavola rotonda su "Aziende e Ricerca" il 23 ottobre scorso.

Il filmato ha una durata di 23 minuti e può essere utilizzato per diffondere

l'informazione sulla fibrosi cistica e sulla ricerca CF in occasione di incontri, di eventi, di servizi televisivi. E' disponibile nella versione DVD e nella versione videocassetta VHS. Può essere richiesto alla Fondazione (tel 045 807 3438 fondazione.ricercafc@azosp.vr.it) precisando la versione desiderata e versando l'offerta minima di 25 euro (si consiglia di usare conto corrente postale n. 18841379)

Investire in ricerca... può essere una opportunità per un'azienda

Hanno partecipato:

Giorgio Benvenuto (Deputato del Parlamento italiano),

Luca Capelli (Imprenditore, Springen Srl, Coordinatore Comitato Marketing Sociale Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica),
Giovanni Caragnano (Imprenditore, DF Salmoni SpA),

Paolo Del Debbio (Consulente della Comunicazione Strategica, Idea Work Srl),
Giorgio Del Mare (Consulente d'impresa - Methodos SpA, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica),

Vittoriano Faganelli (Imprenditore, Compagnia Italiana Lubrificanti SpA, Presidente Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica),

Giancarlo Ferretto (Imprenditore, Armes SpA, già presidente Confindustria per il Veneto),

Gianni Mastella (Medico, Direttore Scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica),

Matteo Marzotto (Imprenditore, Valentino-Gruppo Marzotto SpA),

Mario Rossini (Dirigente d'impresa, Direttore Finanziario Verona Fiere)

Spunti da una tavola rotonda

Palazzo della Gran Guardia, Verona, 19 ottobre 2004

Un confronto-dibattito su un tema originale, che in sostanza cercava di rispondere alla domanda indicata nel titolo proponendone un'altra "C'è oggi una grande distanza tra il mondo del fare (l'impresa) e il mondo del sapere (la ricerca), perché? e come colmare il gap?" .

Secondo alcuni dei partecipanti la frattura è prima di tutto culturale. L'impresa fatica ad andare oltre l'obiettivo del profitto, ma non mancano in Italia le imprese illumi-

nate che hanno capito l'importanza di aprire la loro attività al contesto sociale che le circonda, perché laddove si producono e si distribuiscono beni di consumo si crea anche l'opportunità di contribuire concretamente alla crescita culturale della Comunità (Ferretto). Il problema è nello specifico quello di contagiare altre imprese nella scia di quelle illuminate. E la ricerca biomedica, la ricerca proiettata a creare più salute, più sicurezza, più benessere rientra in questo percorso dello sviluppo. Essa non è un

lusso dei paesi ricchi ma è una necessità per la crescita civile del nostro Paese, cui è legata la valorizzazione delle intelligenze e delle competenze di cui disponiamo, l'opportunità anche di incrementare la potenzialità lavorativa e creare sviluppo economico (Del Mare, Marzotto, Mastella). La battaglia della ricerca per trovare una cura radicale per la fibrosi cistica è un modello che sta prendendo piede in Italia anche in altri campi, ma le risorse a disposizione sono ancora piuttosto modeste, la gente non

questo nella Comunità europea. Ma c'è di peggio: non c'è agevolazione fiscale per le donazioni a favore della ricerca, c'è una storica diffidenza dello Stato nei confronti dei cittadini (più sudditi che cittadini, secondo Ferretto), si teme che la detrazione fiscale per le donazioni diventi una nuova occasione per evadere il fisco. Eppure la ricerca si avvantaggerebbe enormemente se le risorse private in essa investite potessero essere sollevate dalle tasse, sollevando nel contempo lo Stato di parte degli oneri per la ricerca, di cui del resto riesce solo minimamente a farsi carico.

Le porte della speranza su questo secondo fronte, potenzialmente stimolanti anche per il primo fronte, quello culturale, ci vengono aperte nella tavola rotonda da quanto ci ha raccontato l'onorevole Giorgio Benvenuto, promotore assieme all'onorevole Iannone di una proposta di legge, mirata appunto a sollevare dall'onere fiscale le donazioni fatte da persone fisiche o da imprese a Fondazioni Onlus per la ricerca o per altre attività di interesse sociale. E' una proposta bomba, anche se l'Italia vi sta arrivando (lo speriamo fortemente) per ultima, dopo gran parte delle nazioni europee e degli Stati Uniti: la detrazione delle tasse fino al 20%, e fino ad un tetto di 100 mila euro, sull'imponibile complessivo. La proposta è stata approvata all'unanimità da tutti i componenti della Commissione Finanze della Camera ed è stata anche trovata la copertura finanziaria, con l'approvazione della Commissione Bilancio della Camera dei Deputati. C'era il rischio però che l'iter parlamentare della proposta di legge andasse per le lunghe, tanto da non essere approvata entro il termine di questa legislatura. La Commissione Finanze ha pertanto deciso di trasformare la proposta di legge in emendamento alla legge finanziaria in corso di discussione alla Camera.

Data la trasversalità di sostegno politico ottenuta per questa proposta in Commissione e data la disponibilità di copertura finanziaria individuata, Giorgio Benvenuto nutre quasi certezza che l'emendamento passerà in aula e che pertanto dal gennaio 2005 potremo disporre di uno strumento straordinario per dare una svolta al percorso di ricerca su cui la Fondazione, come del resto altre realtà italiane interessanti, si è incamminata. Sarebbe questo un incentivo non piccolo a recuperare interesse delle aziende verso la solidarietà sociale e verso il mondo della ricerca biomedica in particolare, ma, con le arie che tirano in questi giorni nel Governo e nel Parlamento sul disegno di legge finanziaria 2005, temiamo che l'ottimismo di Giorgio Benvenuto vada ridimensionato.

La tavola rotonda è stata anche occasione per dar eco ad alcune testimonianze di impegno concreto nel campo che ci sta a cuore: da Vittoriano Faganelli a Giorgio Del Mare a Matteo Marzotto a Giovanni Caragnano a Mario Rossini. Caragnano ci ha illustrato come un grande distributore di prodotti di consumo sul mercato nazionale può farsi eco capillare di sensibilizzazione presso una miriade di punti vendita e come i prodotti venduti possono creare una entrata economica a sostegno della ricerca CF. Rossini ha delineato la possibilità che una grande organizzazione fieristica possa farsi tramite di coinvolgimento di numerose imprese che frequentano la fiera nel sostegno alla ricerca.

L'incontro, condotto vivacemente ma anche con partecipata passione da Paolo Del Debbio, arricchito anche di testimonianze umane personali, come quelle di Faganelli, Marzotto, Del Mare, è stato generosamente propositivo nelle idee, carico anche di un seppur misurato entusiasmo, molto proiettato nel concreto, con l'idea dei partecipanti di dar seguito immediato almeno ad alcune delle proposte emerse, anche sulla base di esperienze già attivate con successo, come del resto sollecitato in conclusione da Paolo Del Debbio e Luca Capelli, l'ideatore lungimirante e cocciuto di questo incontro.



Sotto: alcuni relatori della Tavola Rotonda. Da sin. Matteo Marzotto, Paolo Del Debbio, Giorgio Benvenuto, Giancarlo Ferretto, Giorgio Del Mare



conosce, il grosso delle imprese ha altro a cui pensare, oggi in particolare in cui la competizione industriale sta segnando fortemente il passo.

Ma la seconda ragione della frattura è di natura politica. Lo Stato italiano investe pochissimo in ricerca ed in particolare in ricerca per la salute, anche se, secondo Del Mare, sembra che questo stia diventando in Europa un tema dominante nei piani di sviluppo della Comunità: noi però siamo agli ultimi posti per

EMENDAMENTO AL DISEGNO DI LEGGE FINANZIARIA 2005
SULLE DETRAZIONI FISCALI PER LIBERALITÀ IN FAVORE DI
ONLUS AVENTI SCOPI SOLIDARISTICI O SOCIALI
(INCLUSA LA RICERCA SCIENTIFICA)
Approvato all'unanimità dalla Commissione Finanze
della Camera il 20 ottobre 2004

All'articolo 36, dopo il comma 29, inserire i seguenti:

29-bis. Le liberalità in denaro o in natura erogate da persone fisiche o da enti soggetti all'imposta sul reddito delle persone giuridiche in favore di associazioni e altre organizzazioni non lucrative residenti nel territorio nazionale aventi scopi solidaristici o sociali, ovvero operanti nel campo della tutela dell'ambiente e del patrimonio artistico, che svolgono servizi non principalmente destinati agli associati, sono deducibili dal reddito complessivo del soggetto erogatore nel limite del venti per cento del reddito complessivo dichiarato, e comunque nella misura massima di 100.000 euro annui.

29-ter. La deducibilità di cui al comma 29-bis spetta per le erogazioni in favore di associazioni e organizzazioni i cui statuti o atti costitutivi prevedono il divieto di distribuire ad associati, promotori e altri soggetti partecipanti alla conduzione o alle attività dell'ente, utili o avanzi di gestione, nonché fondi, riserve o capitale, e che perseguono il loro scopo, con attività anche di sola sovvenzione benefica, in favore dei soggetti svantaggiati di cui all'articolo 10, comma 2, lettere a) e b), del decreto legislativo 4 dicembre 1997, n. 460.

29-quater. Lo scopo solidaristico e sociale dell'ente beneficiario delle liberalità si desume dalle disposizioni dello statuto registrato e si considera comunque sussistente per le organizzazioni non lucrative di utilità sociale di cui all'art. 10, comma 1, del decreto legislativo 4 dicembre 1997, n. 460, per le organizzazioni di volontariato di cui alla legge 11 agosto 1991, n. 266, e successive modificazioni, per le organizzazioni non governative riconosciute idonee ai sensi dell'articolo 28 della legge 26 febbraio 1987, n. 49, e successive modificazioni, per le fondazioni e le associazioni riconosciute aventi per oggetto statutario lo svolgimento o la promozione di attività di ricerca scientifica e per le associazioni di promozione sociale iscritte nei registri previsti dalla legge 7 dicembre 2000, n. 383.

29-quinquies. Costituisce in ogni caso presupposto per l'applicazione delle disposizioni di cui ai commi 29-bis e 29-ter la tenuta, da parte del soggetto che riceve le erogazioni, di scritture contabili atte a rappresentare con completezza e analiticità le operazioni poste in essere nel periodo di gestione, nonché la redazione, entro quattro mesi dalla chiusura dell'esercizio, di un apposito documento che rappresenti adeguatamente la situazione patrimoniale, economica e finanziaria.

29-sexies. Resta ferma la facoltà di applicare le disposizioni di cui all'articolo 100, comma 2, del testo unico delle imposte sui redditi, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 22 dicembre 1986, n. 917, e successive modificazioni.

29-septies. Qualora nella dichiarazione dei redditi del soggetto erogatore delle liberalità siano espresse indebite deduzioni dall'imponibile, operate in violazione dei presupposti di deducibilità di cui ai commi 29-bis, 29-ter e 29-quinquies, la sanzione di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 18 dicembre 1997, n. 471, è maggiorata del duecento per cento.

29-octies. Se la deduzione di cui al comma 29-bis risulta indebita in ragione della riscontrata insussistenza, in capo all'ente beneficiario dell'erogazione, dei caratteri solidaristici e sociali dichiarati in comunicazioni rivolte al pubblico ovvero rappresentati ai soggetti erogatori delle liberalità, l'ente beneficiario e i suoi amministratori sono obbligati in solido con i soggetti erogatori per le maggiori imposte accertate e per le sanzioni applicate.

29-novies. In relazione alle erogazioni effettuate ai sensi del comma 29-bis la deducibilità di cui al medesimo comma non può cumularsi con ogni altra agevolazione fiscale prevista a titolo di deduzione o di detrazione di imposta da altre disposizioni di legge.

29-decies. Al testo unico delle imposte sui redditi sono apportate le seguenti modificazioni:

- la lettera g) del comma 1 dell'articolo 10 e la lettera i-quater) del comma 1 dell'articolo 13-bis, sono abrogate;
- all'articolo 110, comma 1, le parole: "f) e g)" sono sostituite dalle seguenti: "e f)";
- all'articolo 110-bis, comma 1, le parole: "i-bis) e i-quater)" sono sostituite dalle seguenti: "e i-bis)".

Conseguentemente, alla tabella A allegata, voce relativa al Ministero del lavoro e delle politiche sociali, apportare le seguenti variazioni:

2005: -150.000;
2006: -75.000;
2007: -75.000.

5310 bis/VI/36.18.

Jannone, Benvenuto, Antonio Pepe, Pinza, Patria, Maurizio Leo, Pistone, Lettieri, Grandi, Agostani, Santagata, Cennamo, Stradiotto, Fluvi, Crisci, Nannicini, Nicola Rossi, Tolotti, Giachetti.

La II^a convention d'autunno dei ricercatori italiani per la fibrosi cistica

Bilancio di un promettente percorso di ricerca

Si è svolta nei giorni 19 e 20 Novembre scorso, presso il Centro culturale "G.Marani" a Verona, la IIa Convention dei ricercatori italiani CF. Circa 150 partecipanti, in gran parte ricercatori coinvolti nei progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione, ma anche altri ricercatori ed operatori sanitari attenti ai progressi di ricerca CF. Quest'anno non è stato possibile organizzare una sessione divulgativa, come nella Convention dello scorso anno, ma sono a disposizione per chi volesse richiederle copie della brochure che raccoglie i sommari dei contributi portati all'incontro.

La riunione era finalizzata a mettere in comune, tra i ricercatori interessati alla CF in Italia, informazioni che consentissero di valutare lo stato di avanzamento dei progetti finanziati dalla Fondazione nel periodo 2002-2004. Essa ha avuto anche una importante valenza di scambio di opinioni critiche sui problemi di ricerca emergenti, con l'intento anche di individuare insieme linee di sviluppo aperte eventualmente a nuove progettualità multicentriche.

La Convention è stata quindi l'occasione per un bilancio di tre anni di lavoro che hanno visto aggregarsi numerosi gruppi di ricerca intorno ai temi che ci stanno a cuore: l'aspetto più stimolante di questo percorso è stata l'acquisizione alla causa della CF di studiosi e di competenze italiane di rilevanza internazionale già impegnate in altre direzioni di ricerca biomedica. Alcuni progetti si stanno concludendo, altri sono entrati nel 2° anno di svolgimento, altri ancora (19) sono alle prime battute e di essi sono stati esposti all'incontro gli obiettivi, i metodi di lavoro ed i risultati preliminari. Vogliamo ricordare ai sostenitori della Fondazione che i ricercatori finanziati a seguito di pubblico concorso presentano alla



Dall'alto:

- La sala della Convention al Centro Culturale G. Marani a Verona

- Franco Pagani
- Roberto Strom

- Copertina della brochure della Convention.



fine di ciascun anno di progetto un report sullo stato di avanzamento, che viene valutato da esperti al fine di confermare la prosecuzione del finanziamento.

Della Convention ci limitiamo a pubblicare in questo Notiziario le sintesi delle relazioni introduttive alle sessioni, che consentono di avere un panorama generale delle grandi tematiche sul banco della ricerca CF.



Antonio Cao (Direttore Istituto CNR di Neurogenetica e Neurofarmacologia, Università di Cagliari; Presidente Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

INTRODUZIONE GENERALE ALLA CONVENTION

In occasione della IIa Convention di Autunno, che ha radunato la maggior parte dei ricercatori italiani per la fibrosi cistica (CF), vorrei anzitutto affrontare il problema generale del finanziamento della ricerca e sottolineare come la situazione del finanziamento pubblico (CNR e MIUR) della ricerca in Italia, non abbia mai raggiunto livelli così bassi come quelli attuali. Per contro, va rimarcato che si sono fatte avanti iniziative private come Telethon, l'AIRC e la fondazione Mariani che hanno consentito almeno in parte di colmare il vuoto dovuto alla carenza dei finanziamenti pubblici. Tra queste iniziative va collocata quella della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, cui siamo in gran parte debitori per il progresso realizzato nella ricerca in questa malattia negli ultimi anni.

A seguito del bando della Fondazione del dicembre 2003 vennero presentati 35 progetti che sono stati sottoposti ad una accurata valutazione critica da parte del Comitato Scientifico della Fondazione stessa e di un vasto gruppo di esperti con competenze specifiche, in netta prevalenza stranieri. Nel complesso, si è avviato un sistema selettivo estremamente rigoroso, che premia ovviamente i progetti maggiormente originali e più promettenti, al fine di migliorare la salute dei nostri malati. Quest'anno sono stati selezionati 19 progetti, in buona

parte multicentrici, che coinvolgono 30 gruppi di ricerca. Se consideriamo il lavoro portato globalmente avanti nel corso dei 3 anni di lavoro della Fondazione i progetti selezionati fino ad ora sono stati 36. Le ricerche finanziate hanno riguardato le tematiche più importanti ed in evoluzione nel campo della fibrosi cistica tra cui la Clinica e l'Epidemiologia, l'Infiammazione, la Microbiologia, la Genetica Molecolare, la Terapia Genica, la Fisiopatologia e le terapie innovative, tese a riattivare con diverse modalità le funzioni del CFTR mutato.

All'incontro di stamane sarà presentato e discusso lo stato di avanzamento dei progetti sinora finanziati dalla Fondazione, che vedono coinvolti in varia misura 54 gruppi di ricerca. Le tematiche trattate sono estremamente moderne, in competizione con la ricerca internazionale sull'argomento. Lo scenario è pertanto molto diverso rispetto a quello di alcuni anni fa, a testimonianza del ruolo fondamentale svolto dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica nel finanziare, ma anche nello stimolare e aggregare i gruppi di ricercatori più validi in Italia. Un altro frutto dello stimolo effettuato dalla Fondazione è rappresentato dall'arruolamento nell'ambito di ricerche CF, di nuovi gruppi di ricercatori con interesse per altri argomenti anche se vicini alla CF stessa.

I risultati ottenuti fino ad ora sono ovviamente parziali. La ricerca nel campo della Fibrosi Cistica è estremamente difficile e problematica ed i risultati si ottengono per lo più dopo anni di lavoro. Tuttavia, già fin da ora, abbiamo potuto notare progressi significativi nel campo della ricerca sulla terapia genica con vettori lentivirali e con minicromosomi, del possibile controllo dell'infiammazione, nello studio di attivazione dei canali CFTR mutati, nella analisi dei rapporti genotipo-fenotipo, nella caratterizzazione dei germi patogeni più rilevanti e nella individuazione di possibili terapie farmacologiche dirette al ripristino della funzione difettosa del gene CFTR. Nel complesso dall'analisi di questi elementi possiamo concludere con una previsione ottimista per il futuro, sia per quanto riguarda la ricerca italiana sulla Fibrosi Cistica ma soprattutto per quello che concerne le sue applicazioni al miglioramento della vita e alla possibile guarigione dei pazienti.

Louis Galletta
(Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova)



Introduzione:

LINEE DI SVILUPPO PROMETTENTI DELLE RICERCHE SU NUOVE TERAPIE MOLECOLARI PER LA FC

La mutazione più frequente nella fibrosi cistica (FC) è la delezione dell'aminoacido fenilalanina in posizione 508 (deltaF508) a livello della proteina CFTR. Questa alterazione compromette principalmente la maturazione della proteina che quindi non riesce a raggiungere la membrana delle cellule ma che al contrario resta intrappolata all'interno dove viene degradata. Data la frequenza e la gravità degli effetti della mutazione deltaF508, è comprensibile che molti filoni di ricerca riguardino proprio la correzione del difetto di maturazione causato da questa stessa mutazione. Un approccio promettente è quello di identificare sostanze chimiche in grado di migliorare il ripiegamento e la stabilità della proteina CFTR mutata, in maniera tale da permetterne la corretta maturazione. A questo scopo, molti laboratori studiano la struttura del canale CFTR e cercano di identificare le altre proteine che sono responsabili della sua maturazione e localizzazione cellulare. Le conoscenze acquisite potrebbero portare alla progettazione "ragionata" di farmaci specifici. In alternativa, altri laboratori cercano farmaci utili attraverso l'analisi di un gran numero di composti chimici presi a caso. In questo approccio sono le cellule che esprimono il mutante deltaF508 a funzionare da "valutatori" delle molecole da saggiare. Altri tipi di mutazioni che causano FC non alterano la maturazione della proteina CFTR, ma impediscono l'apertura del canale e quindi il passaggio degli ioni cloruro, oppure impediscono la sintesi della proteina stessa (mutazioni di stop). Nel primo caso è possibile intervenire utilizzando sostanze in grado di stimolare il canale CFTR mutato. Si conoscono già diverse sostanze efficaci che però allo stato attuale possono essere utilizzate solo in vitro

su cellule. La ricerca è rivolta verso lo sviluppo di farmaci con effetti simili, ma dotati di minore tossicità e maggiore selettività, così da poter essere valutati su pazienti. Nel secondo caso è stata scoperta la capacità di alcuni antibiotici di consentire la prosecuzione della sintesi della proteina CFTR anche in presenza di una mutazione di stop. In questo caso alcuni studi clinici sono stati già effettuati dimostrando una certa efficacia. Tuttavia la ricerca prosegue verso lo sviluppo di molecole più selettive ed innocue.



Giuseppe Novelli
(Dip.to Biologia, Sez.
Genetica, Università
Tor Vergata, Roma)

Introduzione:

CELLULE STAMINALI: VERSO UNA POSSIBILE TERAPIA CELLULARE DELLA FIBROSI CISTICA?

La Terapia Cellulare è una forma di trattamento medico di cui è prevedibile una grande espansione nel prossimo futuro. Negli ultimi anni, infatti, le migliorate conoscenze sulla biologia del differenziamento cellulare (cioè della capacità delle cellule a diventare fegato, cuore, rene, polmone, cervello ecc. pur avendo lo stesso DNA e quindi la medesima informazione genetica), nonché gli enormi progressi compiuti nel campo genetico e della biologia dello sviluppo hanno permesso l'identificazione di cellule (**cellule staminali**) che hanno questa capacità e che possono quindi essere isolate, "manipolate" in provetta per un impiego clinico quale quello sostitutivo, riparativo e rigenerativo di tessuti e di organi deteriorati. Le cellule staminali rappresentano quindi un'importante **alternativa o integrazione ai trapianti di organo**. La possibilità di crescere in provetta queste cellule fino a produrre quantità elevatissime se non proprio illimitate, potranno risolvere i due limiti fondamentali dell'attuale tecnologia dei trapianti: la scarsità di organi e il rigetto. Le cellule staminali sono inoltre in grado, inoltre, di accettare e tollerare, molto meglio delle cellule mature già specializzate, geni introdotti dall'esterno con

tecniche d'ingegneria genetica e correggere quindi difetti genetici responsabili di gravi malattie ereditarie come la fibrosi cistica, l'atrofia muscolare spinale, la distrofia di Duchenne.

Ma dove si trovano le cellule staminali?

Il differenziamento cellulare può considerarsi un processo di graduale specializzazione e restringimento di potenzialità. Poco dopo la fecondazione lo zigote (la prima cellula che deriva dalla fusione dello spermatozoo con la cellula uovo) si divide in due cellule figlie, che a loro volta, si dividono ripetutamente, formando quattro, otto, sedici cellule o **blastomeri**. Questa struttura cellulare è definita **morula**. Alcune cellule interne alla **morula** (cellule staminali embrionali), hanno la straordinaria capacità di dare origine a **tutti i tipi cellulari**, e quindi a tutti i tessuti, presenti nell'individuo adulto, per questa ragione vengono definite cellule totipotenti. Queste cellule si trovano quindi nell'embrione ai primi stadi dello sviluppo. E' vero che esistono altre fonti di cellule staminali, quali il cordone ombelicale, il midollo osseo, e anche il cervello di neonati o di persone adulte, ma queste NON hanno le stesse capacità rigenerative e l'ampia capacità di specializzazione che hanno le cellule staminali embrionali. Naturalmente è molto difficile ottenere queste cellule da embrioni umani senza sollevare insormontabili problemi etici (sebbene si è molto discusso sulla possibilità di utilizzare gli embrioni mantenuti nei congelatori e non più utilizzati dalle coppie che hanno effettuato una fecondazione artificiale), ma anche pratici perché queste cellule non potrebbero essere utilizzate per la cura dei malati in quanto geneticamente diversi dall'individuo ammalato, ma molti ricercatori ritengono che in maniera limitata cellule derivate da questi embrioni potrebbero servire per la ricerca in questo campo. Le prospettive a questo punto sono due:

1) Ottenere cellule staminali embrionali di un individuo attraverso la cosiddetta clonazione terapeutica o meglio, "trasferimento somatico di nucleo". Questo processo consiste nella

produzione in provetta di cellule staminali del malato stesso (autologhe) attraverso la riprogrammazione del nucleo di cellule somatiche (ad esempio, cellule della pelle, del fegato) che una volta trasferito all'interno di una cellula uovo precedentemente enucleata (cioè privata del proprio nucleo), induce la formazione di cellule staminali embrionali totipotenti in grado di proliferare indefinitamente e di specializzarsi in numerosi tipi cellulari. Le cellule ottenute con questa metodica, posseggono lo stesso genoma nucleare del donatore della cellula somatica e sono immunologicamente compatibili per autotrapianto, possono pertanto anche venire corrette se presentano mutazioni genetiche prima di essere somministrate all'ammalato, aumentando quindi l'efficacia di un trattamento terapeutico e riducendo i rischi della terapia genica.

2) Utilizzare cellule staminali embrionali ottenute da fonti diverse (linee embrionali, prelievi biotici da embrioni, cellule ottenute da embrioni congelati e non più utilizzabili per differenziare queste cellule a diventare cellule specializzate o a produrre "fattori" trofici per la riparazione cellulare durante lo sviluppo fetale o negli adulti.

Fondamentale perciò per il primo obiettivo è la possibilità di sviluppare protocolli di terapia genica innovati e funzionanti. In tal senso recentemente sono stati messi a punto approcci di terapia genica basati sul riparo genico o sulla modulazione dell'espressione genica piuttosto che sull'aggiunta di copie funzionali del gene difettivo. Strategie di riparo genico per mutazioni puntiformi o piccole delezioni hanno dimostrato una larga applicabilità in diversi modelli di patologie umane. Tra questi protocolli la tecnica SFHR prevede l'uso di corti frammenti di DNA (fino a 1000 paia di basi) sintetizzati in vitro mediante PCR. Studi recenti effettuati nel nostro e in altri laboratori, hanno dimostrato che questo approccio è in grado di indurre cambiamenti fenotipici a livello di DNA e di RNA sia in vitro che in vivo. Le cellule staminali embrionali (ES) per le loro

peculiari caratteristiche rappresentano sicuramente il vettore più appropriato per protocolli di terapia genica mediante gene targeting. La loro potenzialità differenziale e la possibilità di coltivarle e manipolarle in vitro le rendono un target ideale per protocolli di terapia genica cellulare.

Nel nostro laboratorio è stato messo a punto un approccio innovativo di gene targeting che utilizza la tecnica SFHR (Small Fragment Homologous Replacement) allo scopo di inserire una delezione di 3 basi (mutazione *_F508*) all'interno dell'esone 10 del gene *Cftr* in cellule embrionali staminali murine con genotipo selvatico. Questi frammenti di DNA una volta inseriti all'interno delle cellule, riconoscono la sequenza omologa all'interno del genoma e la sostituiscono mediante un meccanismo di ricombinazione omologa. I primi risultati sono incoraggianti, ma è necessario andare avanti e sperimentare questi approcci su linee cellulari diverse di cellule staminali embrionali ottenute da embrioni omozigoti per mutazioni *CFTR* o eventualmente indotte artificialmente a diventare tali, per capire il loro reale valore potenziale in termini terapeutici.



Pierfranco Pignatti
(Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Università degli Studi di Verona; Presidente Società Italiana di Genetica Umana)

Introduzione:

PROSPETTIVE DI SVILUPPO DELLA RICERCA GENETICA APPLICATA ALLA DIAGNOSI IN CF

Dalla scoperta del gene della fibrosi cistica nel 1989 ad oggi sono state trovate molte mutazioni diverse che determinano la fibrosi cistica quando sono presenti su entrambi i geni che vengono ereditati dai genitori. Si è visto che paesi diversi e regioni diverse in Italia hanno mutazioni parzialmente diverse o con diversa frequenza. Una pubblicazione collaborativa nazionale (Rendine ed altri, *Ann Hum Genet* 1997; 61:411) ed un meritorio sito web (<http://spazioinwind.libero.it/laboratoricf>) riportano i dati per le regioni più studiate. Nuovi studi

sono necessari per aggiornare ed estendere questi dati. I kit diagnostici in uso contengono alcune mutazioni e a volte debbono essere integrati con una analisi aggiuntiva di altre mutazioni, in relazione al luogo di nascita del paziente o meglio dei suoi genitori o meglio ancora dei suoi quattro nonni. In base ai dati di frequenza delle mutazioni saggiate nel test e ai dati di provenienza geografica è doveroso determinare, nelle persone nelle quali non si è trovata alcuna mutazione, il rischio residuo dopo test genetico negativo di avere egualmente una mutazione causa di CF (Bombieri e Pignatti 2001; *Genetic Testing*, 5:229), come sottolineato da un recente controllo nazionale di qualità dei laboratori per la diagnosi di CF (Taruscio ed altri 2004; *Clin Chem Lab Med* 42:915).

Le prospettive di sviluppo della ricerca genetica applicata alla diagnosi di CF riguardano sia il gene della fibrosi cistica che altri geni potenzialmente coinvolti nello sviluppo della malattia (geni modificatori). Nel determinare la malattia giocano un ruolo anche alcune varianti del DNA del gene CF che regolano la quantità e la qualità del prodotto finale pur non essendo di per sé mutazioni causa di CF. Si parlerà infatti in questa sessione di una variante (*M470V*), della maturazione alterata del messaggio genetico prodotto dal gene (splicing, introni), di riarrangiamenti genomici e mutazioni non riconosciute, che finora non sono inclusi nelle indagini standard. In casi atipici di fibrosi cistica questa analisi ulteriore della sequenza del gene potrebbe essere particolarmente importante, ad esempio nelle forme atipiche e monosintomatiche di CF potenzialmente correlate a mutazioni nel gene della fibrosi cistica (calcolosi renale).



Giovanni Bertoni
(Dip.to Scienze biomolecolari e biotecnologie, Università di Milano)

Introduzione:

IL FUTURO DELLA RICERCA MICROBIOLOGICA NELLA PROSPETTIVA TERAPEUTICA IN FIBROSI CISTICA

La patogenesi batterica è un pro-

cesso complesso che richiede l'espressione coordinata da parte del batterio di un'ampia batteria di fattori di virulenza. Tuttavia, quasi mai lo stato patologico dell'ospite che deriva dall'infezione batterica è da attribuirsi unicamente all'azione diretta e deleteria dei fattori di virulenza. Al contrario, la patogenesi batterica è spesso il risultato di un'intricata rete di interazioni tra ospite e batterio e, come conseguenza, all'insorgenza dello stato patologico contribuisce anche l'organismo infettato. E' questa consapevolezza che sta guidando e dovrà guidare la prospettiva terapeutica della ricerca microbiologica sui batteri patogeni in generale, e in particolare su quelli maggiormente correlati alla fibrosi cistica come *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. Questo significa che la nostra attenzione dovrà certamente continuare ad essere rivolta ai batteri per se al fine di: i) sviluppare metodi sempre più potenti per la loro tipizzazione, ii) studiare la possibile interazione tra specie diverse, iii) caratterizzare i fattori di virulenza e la loro complessa regolazione, iv) descrivere in dettaglio i meccanismi che portano alla resistenza agli antibiotici, v) identificare nuovi bersagli per nuovi antibiotici convenzionali e infine vi) sviluppare nuove generazioni di antibiotici non convenzionali che possano eludere gli attuali meccanismi di resistenza. Tuttavia, sarà anche lo studio della complessa rete di interazioni ospite/batterio, la caratterizzazione della risposta difensiva dell'ospite e la definizione del suo contributo al processo di patogenesi che suggeriranno nuove strategie per combattere i batteri patogeni. Nella fattispecie, è urgente per esempio la definizione della normale risposta difensiva di cellule sane alla presenza di *P. aeruginosa*, e se questa sia compromessa in cellule fibrocistiche. Nel suo insieme, si tratterebbe di dare una base molecolare alla spiccata suscettibilità all'infezione da *P. aeruginosa* propria dei pazienti fibrocistici e di comprendere come un individuo sano è invece in grado di difendersi in modo efficace.

Indipendentemente dal tipo di approccio, la disponibilità di intere sequenze genomiche, sia di patogeni che dei loro ospiti, ha certamente potenziato e ampliato la nostra possibilità di indagine. Infatti, l'era genomica ha da un lato facilitato enormemente gli studi genetico-molecolari più tradizionali sui batteri patogeni, e dall'altro ha stimolato nuovi sistemi sperimentali volti all'individuazione di funzioni batteriche essenziali per la patogenesi che costituiscono da sempre i bersagli ideali per lo sviluppo di nuovi antibiotici. Inoltre, la conoscenza delle sequenze genomiche ha fornito solide piattaforme per lo sviluppo di tecnologie che permettono di monitorare simultaneamente l'espressione di un gran numero di geni, virtualmente tutti, di un organismo. L'applicazione di queste tecnologie allo studio della patogenesi batterica, tra cui anche quella correlata alla fibrosi cistica, sta permettendo di chiarire nel loro complesso non solo le strategie di virulenza dei batteri ma anche di caratterizzare il "dialogo" tra patogeno ed ospite durante il processo di infezione che, come abbiamo già sottolineato, suggerirà nuove strategie terapeutiche. In questa direzione va anche lo sviluppo di nuovi sistemi modello che facilitano lo studio dell'interazione ospite/patogeno con possibilità di riportare i risultati all'uomo. Un sistema emergente che presenta numerosi vantaggi è quello costituito dal nematode *Caenorhabditis elegans*. Infatti, rispetto a sistemi tradizionali in mammifero, risulta di più facile utilizzo per gli studi sui batteri patogeni, sia per quanto riguarda gli approcci genetico-molecolari pre-era genomica che per l'applicazione delle nuove tecnologie che si basano sul sequenziamento dei genomi. Inoltre, data l'ampia caratterizzazione da un punto di vista genomico, *C. elegans* permette anche un approccio sperimentale più semplice allo studio dell'interazione ospite/patogeno e della risposta difensiva dell'ospite stesso.



Cesare Braggion
(Centro Fibrosi
Cistica, Istituti
Ospitalieri, Verona)

Introduzione:

LA SFIDA DELLA RICERCA CLINICA ED EPIDEMIOLOGICA IN ITALIA

La maggior parte delle terapie applicate nella fibrosi cistica (FC) è basata su un razionale fisiopatologico piuttosto che sulle prove di efficacia e, quando sono applicate per molti anni, disponiamo di poche informazioni sul loro profilo di sicurezza. Nella ricerca clinica si fa riferimento a misure "surrogate" di esito (spirometria, HRCT, densità batterica, etc.), nella maggior parte ancora poco definite nella loro variabilità, sensibilità, specificità e potere predittivo. Questi aspetti rappresentano l'oggetto della ricerca clinica ed epidemiologica: in questi ultimi anni essa si è dimostrata decisamente più attiva e diffusa ma è ancora insufficiente in diverse realtà, compresa quella italiana.

Come si può raccogliere la sfida di potenziare la ricerca clinica ed epidemiologica in Italia? Accanto alle iniziative e alle proposte dell'industria, deve crescere l'iniziativa autonoma dei Centri specialistici. La legge n. 548 del 23/12/1993 incentiva il loro sviluppo indirizzandolo non solo al miglioramento ed ottimizzazione dell'assistenza ma anche alla promozione della ricerca. Sono determinanti le iniziative dei singoli Centri per "liberare" risorse da dedicare alla ricerca, identificando ambiti di interesse, "facilities" locali ed una progettualità specifica coerente ed aperta al confronto e alla cooperazione con altri. L'iniziativa di ogni singolo Centro deve avere continuità ed essere potenziata ma deve congiungersi ad iniziative che favoriscano la cooperazione tra i Centri, la costruzione di una "rete" dei Centri: solo la ricerca collaborativa, multicentrica può ottimizzare le risorse disponibili per la ricerca e può consentire di arruolare un numero sufficiente di pazienti per contribuire a dare le risposte attese. La costruzione di una "rete" dei Centri, finalizzata sia al potenziamento della ricerca che

al miglioramento dell'assistenza erogata ai pazienti e alle loro famiglie, rappresenta un obiettivo prioritario di una società scientifica. Le iniziative in questa direzione devono essere molteplici ed integrate:

- 1) Promozione ed organizzazione di formazione alla ricerca per gli operatori sanitari.
- 2) Lavoro in gruppo multidisciplinare e multiprofessionale (commissioni, gruppi di lavoro, gruppi professionali) sui grandi temi assistenziali per produrre protocolli, linee-guida, progetti assistenziali, di ricerca, organizzativi. Uno "stile" di lavoro cooperativo consente di condividere e diffondere i prodotti, cementa e gratifica chi lo realizza.
- 3) Una unica commissione dedicata alla ricerca rappresenta una opportunità importante di integrazione: il ricercatore di base, il genetista ed il ricercatore clinico identificano aree su cui convergere e mettere in comune risorse. Nasce il dibattito sulle priorità e si possono così identificare i "nodi" comuni della rete, cioè le facilities (un laboratorio, un gruppo di consulenti) che conviene sviluppare a diversi scopi e che sono a disposizione di molti.
- 4) Il collegamento con altre società scientifiche consente di inserirsi in un tessuto più ampio, dove trovare punti di convergenza per iniziative sia di formazione che di ricerca.
- 5) Il confronto e l'elaborazione di standard organizzativi dei Centri contribuisce ad identificare, oltre ad un "minimo indispensabile" che sia comune ai Centri per erogare assistenza, cosa è utile sviluppare localmente e "in comune" per il potenziamento della ricerca multicentrica.
- 6) Il Registro anagrafico-clinico dei pazienti è quanto di più prezioso abbiamo a disposizione per lo sviluppo della rete dei Centri: esso rappresenta da una parte un referente per i singoli Centri (restituisce dati dei singoli), dall'altra un "bene comune" (restituisce dati di insieme della realtà nazionale). In una fase in cui il Registro si sta interrogando sul suo futuro, non sfugge che vi è necessità di renderlo più efficiente nella raccolta dei dati, nel controllo della loro qualità e nella capacità di interloquire con i singoli e con l'insieme della comunità assistenziale-scientifica "restituendo" dati e proposte ed accogliendo stimoli, idee

ed iniziative. La realtà attuale e l'esigenza di trovare un suo riconoscimento giuridico e le aspirazioni sopra indicate spingono verso un Registro, inserito con una sua autonomia, nel contesto della nuova società scientifica.

7) Collaborazione in modo privilegiato con enti ed associazioni onlus

della comunità della FC al fine di definire le priorità e le linee di impegno comune per il sostegno e la promozione della ricerca; collaborare con l'industria, gli istituti di ricerca, le istituzioni sanitarie, proponendo delle priorità nella ricerca ed una metodologia coerente ed adeguata per realizzare gli studi.

La brochure dei reports della Convention può essere richiesta alla Fondazione (Tel 045 807 3438; fondazione.ricercafc@azosp.vr.it) o visionata sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it

Notizie dal 18° congresso nordamericano Fibrosi Cistica

St. Louis 14-17 ottobre 2004



St Louis: la città capitale del Missouri, centro degli Stati Uniti, la città cancello dell'Ovest, simbolizzata dall'elegante arco monumentale che fa da primo piano ai grattacieli, la città di passaggio e di sosta per i pionieri che si cimentavano verso la frontiera dell' West. Il Mississippi la lambisce immenso con il ricordo delle sue barche dalle grandi ruote a vapore. Di là del fiume, l'Illinois, il primo stato dell'ovest.

In questa cornice, all'interno dell'enorme palazzo dei congressi, l'America's Center, si è svolto il 18° Congresso Nordamericano della Fibrosi Cistica: oltre 3 mila partecipanti, con forti rappresentanze di

paesi europei ed australiani, una trentina di persone la delegazione italiana; tre grandi sessioni plenarie, minicorsi, decine di simposi e di workshops paralleli, riunioni specializzate per discipline professionali, oltre 200 incontri di piccoli gruppi di buon mattino intorno al tavolo della prima colazione, incontri di studio all'ora del pranzo con il sacchetto della merenda, discussioni di fronte agli oltre 500 posters esposti in una sala immensa. Giusto per dare l'idea di un appuntamento che ogni anno riunisce quasi tutto il mondo della fibrosi cistica con una massa enorme di contributi, di varia qualità, ma che costituiscono testimonianze di un massiccio impegno mondiale intorno ai temi portanti dell'assistenza ai malati e della ricerca per nuove soluzioni ai problemi insoluti di questa malattia.

Accenniamo solo ad alcuni dei temi più rilevanti discussi nella Conferenza.

GENETICA

Ampio spazio è stato dedicato allo studio di **geni cosiddetti modificatori**, cioè geni diversi dal CFTR, che possono modificare le manifestazioni

della malattia in positivo o negativo. Ormai è chiaro che il modo con cui si esprime la malattia in un soggetto è solo in parte legato alle specifiche mutazioni del gene CFTR che quel soggetto porta ma in buona parte dipende anche da varianti o mutazioni presenti in geni diversi, soprattutto geni che regolano i processi infiammatori e di difesa. La conoscenza di tali geni e delle loro varianti o mutazioni può permettere interventi terapeutici alternativi a quelli mirati direttamente al gene o alla proteina CFTR. Un gruppo canadese (Dorfman) ha individuato ben 9 marcatori genici correlati significativamente a variabili cliniche concernenti infezione polmonare e funzionalità polmonare. I geni di alcuni importanti mediatori dell'infiammazione, le cosiddette "Interleukine", a seconda delle loro varianti, sembra abbiano un ruolo importante nel facilitare o contrastare l'infezione da *Pseudomonas* (ad esempio, l'Interleukina-6 per il gruppo francese di Knauer). In Canada è nato un vasto consorzio per lo studio dei geni modificatori, che esaminerà oltre 4000 campioni di sangue provenienti da oltre 2000 famiglie con fibrosi cistica.



Il West gate e i grattacieli di St. Louis

Interessanti contributi sono venuti anche dagli studi di correlazione **genotipo/fenotipo**, cioè sulla corrispondenza tra manifestazioni della malattia e mutazioni del gene CFTR. Di rilievo la segnalazione di casi in cui la presenza di mutazioni nel gene che presiede alla sintesi del canale per il sodio (denominato ENaC), presente come quello CFTR sulla membrana delle cellule epiteliali, porta a manifestazioni di patologia simili a quelle della fibrosi cistica, incluso un test del sudore francamente positivo (Sheridan, Baltimore). Interessante la segnalazione che nei portatori sani del gene CFTR mutato, anche se non vi è alcun segno di malattia, il test del sudore è un po' più elevato e che alcuni test che saggiavano la funzione dei canali di trasporto ionico, come l'analisi della differenza di potenziale nasale, sono mediamente un po' alterati rispetto al normale (Ellis, Toronto, Canada).

VERSO NUOVE TERAPIE

Sono comparsi alcuni studi preliminari rivolti a sviluppare una possibile **Terapia cellulare mediante cellule staminali**. Daniel Weiss (Pittsburg) ha riferito di un trapianto di cellule staminali derivate da midollo osseo di topi normali a topi adulti CF mancanti di proteina CFTR. È stato osservato un reclutamento di cellule respiratorie normali (con CFTR normale) nell'epitelio respiratorio dei topi malati, lasciando intendere che le cellule staminali trapiantate si sono differenziate in cellule respiratorie normali e queste sono state in parte catturate nella sede polmonare. L'epitelio dei topi da trattare era stato previamente danneggiato con naftalene, in modo da indurre il bisogno di riparazione, che è stato in parte soddisfatto dalle cellule staminali trapiantate. Sembra che per il reclutamento di queste cellule a livello polmonare siano necessari alcuni fattori solubili di reclutamento prodotti dall'epitelio.

Di un interessante esperimento è stato riferito dalla giovane dott.ssa Bruscia, una italiana in trasferta presso l'Università di Yale, Connecticut: cellule staminali di origine midollare da topi normali

sono state trapiantate a topi mancanti di proteina CFTR (sono topi che esprimono la malattia soprattutto a livello gastrointestinale). Dopo 5 settimane dal trapianto la funzione CFTR, misurata a livello rettale, era stata recuperata e in vari tratti del tratto gastrointestinale venivano identificate cellule dell'epitelio intestinale con normale CFTR, di evidente origine dalle cellule staminali del topo donatore.

Questi primi passi lasciano intendere che sia possibile fare della strada nella direzione di una terapia di riparazione polmonare nel paziente CF mediante cellule staminali. Una meta ambita è quella di poter usare cellule staminali dello stesso malato, da trapiantare dopo essere state trattate in vitro con trasferimento di copia di gene CFTR normale: una combinazione quindi di terapia genica e di terapia cellulare. Del resto lo stesso gruppo di Weiss si è già inoltrato in questo tipo di esperimenti, dimostrando in vitro la possibilità che cellule staminali midollari umane possano differenziarsi in cellule respiratorie e che tali cellule staminali possano essere trattate con terapia genica conseguendo normalizzazione della funzione di trasporto del cloro.

Nuovi correttori e attivatori della proteina CFTR o di canali alternativi del cloro ma anche inibitori del riassorbimento del sodio.

C'è stato un fervore insolito di proposte di nuove molecole attive a livello del difetto di base. Sono molecole per lo più studiate su modelli cellulari in vitro o su animali di laboratorio ma alcune stanno già godendo di prove iniziali sul malato.

Vantate promesse sono venute da un farmaco, denominato SPI-8811, che è risultato essere un potente attivatore di canali alternativi per il cloro, chiamati CIC2, in modelli di topi CF (Cuppoletti, Bethesda, Maryland).

Il salmeterolo, un farmaco broncodilatatore di lunga durata di azione, impiegato nell'asma, indurrebbe un aumento di secrezione di cloro in cellule CF e non CF: vi sarebbe



L'America's Center, sede del Congresso

anche un forte sinergismo di azione tra salmeterolo e terapia di trasferimento genico (gruppo di E.Puchelle, Nancy, Francia).

Un gruppo del North Carolina (Hirsh) segnala risultati molto promettenti in vitro con sostanze bloccanti il canale del sodio, con effetto assai più duraturo rispetto alla già sperimentata amiloride (queste sostanze bloccanti il riassorbimento del sodio, come noto, trattengono sodio e quindi acqua nel lume delle vie aeree contribuendo a fluidificare i liquidi bronchiali e quindi a facilitare la rimozione dei secreti). Uno di tali farmaci, denominato con la sigla 552-02 ha avuto anche una sperimentazione di fase 1 nell'uomo con buoni risultati sulla sua tollerabilità (Hopkins, Durham, North Carolina).

Il grande studio di screening di molecole già in commercio, aventi potenziale efficacia per la fibrosi cistica, sta portando i primi risultati. Tra questi vanno segnalate alcune piccole molecole identificate dal gruppo di L. Galletta (Genova), con un progetto finanziato dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, che mostrano attività di potenziamento su CFTR. Anche il gruppo Vertex Pharmaceuticals (Van Goor, San Diego, California) segnala la scoperta, attraverso il metodo di "High Throughput Screening", di alcune piccole molecole potenzialmente sviluppabili per la terapia CF, alcune delle quali recuperano la proteina CFTR derivata dalla mutazione DF508 ed eliminata dal sistema di controllo della cellula, altre sono in grado di attivare fortemente la proteina difettosa. Vedremo nel prossimo anno gli sviluppi di queste scoperte.

Non vengono confermati invece i risultati già presentati dal gruppo di Egan (San Francisco) circa la curcumina, una sostanza estratta dalla *Curcuma longa*, che si era trovato essere capace di recuperare la proteina CFTR impedita a maturare nella mutazione DF508. Esperimenti del gruppo di Boucher (Università del Nord Carolina, Chapel Hill) condotti seguendo la stessa metodologia della Egan, non hanno mostrato alcuna attività della curcumina nei topi.

Di interesse è uno studio (AL-Nakkash, Cleveland, Ohio) che supplementa la dieta di topi CF con mutazione DF508 mediante Genisteina, una sostanza "bioflavonoide" presente nella soya, ottenendo una maggiore sopravvivenza ed un maggiore aumento di peso. La genisteina è un farmaco correttore della proteina CFTR DF508 mutata e potenziatore della secrezione di cloro.

Un farmaco di crescente interesse, somministrabile per aerosol, al momento presentato con la sigla INS37217, ha concluso una sperimentazione di fase 2, dimostrando di essere ben tollerato dai malati e con una significativa efficacia nel mantenere o migliorare la funzione polmonare (studio multicentrico coordinato da Ramsey, Seattle, Washington). Il farmaco è una sostanza che stimola la secrezione di cloro attraverso i canali alternativi e inibisce il riassorbimento di sodio nelle vie aeree.

Nuovi farmaci per le mutazioni stop. Come noto, l'antibiotico gentamicina aveva dimostrato sia in vitro che in vivo la capacità di rimuovere lo stop di alcune mutazioni, dette appunto "mutazioni stop" o "mutazioni non-senso" (tipo G542X o W1182X), restituendo quindi la sintesi di una proteina CFTR normale. Ora sono state presentate alcune molecole non antibiotiche (denominate PTC124, PTC412, PTC415) aventi tale azione di soppressione delle mutazioni stop, di essere somministrabili per bocca, con il vantaggio rispetto alla gentamicina di non avere la stessa tossicità e di avere una potenza maggiore. Nell'uomo è già stata sperimentata la PTC



La grande sala del Congresso gremita di 3000 partecipanti

124: riportati risultati preliminari interessanti ma non ancora riferiti i dettagli perché la sperimentazione di fase 1 era ancora in corso.

Infiammazione e terapie antinfiammatorie

Di crescente interesse appare la possibilità di impiego dello Xilitolo, un farmaco che riduce la concentrazione salina nel liquido che riveste la superficie dell'epitelio respiratorio, con la conseguenza di aumentare le difese innate contro le infezioni. Al momento abbiamo solo studi di tolleranza e sicurezza, che ci dicono che il farmaco, somministrato per aerosol, è ben tollerato sia dagli animali di laboratorio che da persone volontarie.

L'azitromicina ha ricevuto parecchi contributi, e di questo farmaco, già largamente impiegato nella pratica corrente, sono emerse nuove conoscenze. Il gruppo di Paola Melotti (Verona), con un progetto finanziato dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, ha dimostrato che il farmaco ha una attività antinfiammatoria in quanto è in grado di ridurre una proteina pro-infiammatoria, l'interleuchina-8. L'azitromicina avrebbe anche la capacità di sopprimere alcune caratteristiche di crescita della B.cepacia, suggerendo che il farmaco potrebbe essere utilmente impiegato anche nell'infezione da cepacia (Phagoo, Los Angeles, California).

Un importante studio multicentrico ha riguardato 58 pazienti CF che hanno ricevuto trapianto polmonare: la somministrazione di ciclosporina per aerosol ha consentito nei soggetti trattati, rispetto ai non trattati (in placebo aerosol), un significativo ritardo nel rigetto cronico e una migliore sopravvivenza

(Iacono, Pittsburg, Pennsylvania): il vantaggio della somministrazione aerosolica, oltre a quello di una sua maggiore concentrazione a livello polmonare, è anche quello di limitarne la tossicità.

Terapie facilitanti la clearance muco-ciliare

La clearance muco-ciliare è il meccanismo con cui le vie aeree si mantengono deterse attraverso il battito delle ciglia vibratili dell'epitelio respiratorio. Questo meccanismo è alquanto compromesso nella fibrosi cistica sia per le caratteristiche anomale del liquido che riveste l'epitelio ed entro cui battono le ciglia sia per la densità dei secreti che rendono alquanto difficoltosa l'azione delle ciglia stesse.

L'effetto a lungo termine dell'inalazione di soluzione salina ipertonica (7%) è stato misurato con un largo studio multicentrico in Australia (Bye, Sydney). Sono stati confrontati due gruppi di pazienti, l'uno trattato con soluzione salina iperconcentrata (7%), 2 somministrazioni per aerosol al giorno precedute da un broncodilatatore per evitare effetti broncocostrittivi, l'altro trattato con soluzione salina normale (0,9%). I risultati hanno dimostrato significativi vantaggi per i soggetti trattati con soluzione ipertonica rispetto agli altri, sia sulla funzione polmonare che sulla frequenza di esacerbazioni.

Di interesse l'effetto dell'inalazione di bicarbonato (l'esperimento per ora si è limitato a misurare l'effetto dopo una unica inalazione), sul presupposto che il liquido che riveste la superficie bronchiale in CF è molto acido, in ciò compromettendo la funzione muco-ciliare, e pertanto correggibile con bicarbonato. Lo studio (Kreindler, Pittsburg, Pennsylvania) ha dimostrato che una singola dose di bicarbonato migliora significativamente la clearance mucociliare, misurata con tecnica radioisotopica.

Un nuovo mucolitico (acido di-idroliipoico) si presenta di grande interesse, in quanto si è dimostrato capace di fluidificare in larga misura in vitro il muco proveniente da pazienti CF (Lee, Denver, Colorado).

Infine segnaliamo il farmaco INO-4995, un myo-inositolo capace di influenzare il trasporto di elettroliti in fibrosi cistica favorendo quindi la idratazione del liquido di superficie delle vie aeree. Questo farmaco è stato sperimentato con sicurezza ed efficacia in animali da laboratorio e ne sta per essere approntato uno studio sull'uomo (Drumm, Cleveland, Ohio).

Terapie geniche

Gli sforzi per arrivare ad una sicura ed efficace terapia di trasferimento genico continuano con nuove ed interessanti proposte. I due problemi fondamentali della terapia genica sono la trasferibilità del gene all'interno delle cellule che si vogliono trattare e del loro nucleo, la stabilità del trasferimento nel tempo.

Ferve la ricerca di nuovi vettori vira-

li e non virali. Il vettore costituito da "virus adeno-associato" (AAV) ha avuto già studi sull'uomo a livello nasale: è stata dimostrata la sicurezza del vettore ma l'efficienza di trasferimento è stata debole. Parte ora negli USA uno studio con tgAAVCF somministrato per aerosol: è prevista l'inclusione di 100 pazienti (Moss, Palo Alto, California). E tuttavia c'è già chi sta studiando nuovi tipi di vettore AAV: l'AAV2/9 avrebbe caratteristiche di maggiore efficienza, con una migliore capacità di colpire le cellule differenziate dell'epitelio respiratorio (Lamberis, Philadelphia, Pennsylvania), ma anche altri tipi interessanti di AAV sono stati presentati.

Il vecchio Adenovirus sta tornando alla ribalta con aggiustamenti che lo rendono più penetrabile e con possibilità di espressione più persistenti del gene che esso trasporta

(Farmen, Toronto, Canada).

Il gruppo di Milano (Conese, Copreni) ha presentato risultati di rilievo sulle condizioni utili all'efficienza dell'impiego di Lentivirus di ultima generazione, per la terapia genica (progetto finanziato da Fondazione Ricerca fibrosi cistica). Un particolare Lentivirus capace di interessare elettricamente le cellule ciliate dell'epitelio respiratorio è stato generato dal gruppo di Chapel Hill (McKay).

E' stata presentata anche una nuova modalità di trasferimento genico mediante "nanoparticelle" di DNA genico, un particolare sistema di compattamento del DNA che non necessiterebbe di vettori. Un primo studio su pazienti CF ha ottenuto a livello nasale un miglioramento della funzione CFTR in 8 su 12 pazienti: l'effetto però si esaurisce in 15 giorni (Konstan, Cleveland, Ohio).

VOCE FUORICAMPO: LA CONFERENZA NORDAMERICANA SULLA FIBROSI CISTICA VISTA DA...CHAPEL HILL, NORTH CAROLINA (USA).



Alessandra Livraghi

Report di Alessandra Livraghi (*ricercatrice italiana in trasferta negli USA, Centro di Ricerca e Trattamento della Fibrosi Cistica, Università North Carolina, Chapel Hill*)

29 Ottobre 2004. Sono passati ormai 12 giorni dalla fine della Conferenza Nordamericana sulla Fibrosi Cistica. Il ritorno a casa, per me, è stato molto più breve di quello di amici e colleghi italiani che rivedo sempre volentieri in quest'occasione. Il Nord Carolina, infatti, non è poi così distante da St. Louis. Ma al Centro di Ricerca e Trattamento della Fibrosi Cistica di Chapel Hill abbiamo dovuto aspettare fino ad oggi per riuscire a trovarci tutti insieme, in occasione del seminario dipartimentale (il centro conta più di 25 investigatori, con relativi studenti, tecnici e post-doc, come la sottoscritta!), per discutere di quanto si è ascoltato

e raccolto a St. Louis. Come di solito, a dirigere i lavori e tirare le somme è stato il Dr. Richard Boucher, direttore del centro, da anni impegnato nella ricerca delle cause e delle possibili terapie per la fibrosi cistica. La carrellata degli argomenti principali, almeno per quanto riguarda gli interessi del nostro centro di ricerca, scorre relativamente veloce.

Struttura, funzioni e biologia cellulare dei due attori principali nel trasporto ionico di membrana degli epitelii respiratori, **la proteina CFTR**, sia normale che nella sua variante più sfortunatamente famosa, la DF508, e **il canale epiteliale del sodio, ENaC**. Nel momento in cui nel panorama internazionale affiorano possibili soluzioni per correggere il difetto di trafficking (ripiegamento e maturazione della proteina) del CFTRDF508 e si approfondiscono i dettagli del suo "riciclaggio", la domanda principale diventa: una volta rimosso il blocco che incaglia la proteina CFTRDF508 a livello del reticolo endoplasmico, in modo da farla arrivare alla membrana plasmatica, sarà questa in grado di rimanervi?

Sul fronte di biologia dell'epitelio respiratorio, **modelli animali e infiammazione**, non si è registrato niente di terribilmente nuovo, ma forte è la percezione che a tutti e tre i livelli la ricerca sta maturando, contribuendo a rispondere a molti degli interrogativi che la complessa patologia FC ci pone da sempre. A questo riguardo, consenso unanime raccoglie l'idea che, allo stato attuale, servono dei modelli affidabili, sui quali testare nuovi approcci terapeutici o ipotesi di lavoro.

Proprio utilizzando alcuni di questi modelli in vitro, alcuni ricercatori del nostro gruppo hanno sviluppato l'ipotesi, illustrata da Boucher in uno dei simposi della conferenza di St. Louis, che la malattia polmonare FC sia una malattia "da vulnerabilità". Partendo dall'osservazione che la patologia polmonare FC è strutturalmente e funzionalmente eterogenea, gli stessi ricercatori che anni fa si erano fatti paladini dell'ipotesi dell'iperassorbimento di sodio (dovuto alla mancanza della regolazione negativa del CFTR su ENaC), come prima causa della disidratazione del liquido periciliare e quindi della ridotta clearance mucociliare, ora si sono chiesti come mai alcune aree dei polmoni FC riescano comunque, per un certo tempo, anche a lungo, a mantenere una corretta clearance mucociliare. La risposta l'hanno trovata studiando delle colture cellulari in una modalità più simile a quella in cui si trovano in vivo, ossia "in movimento": in queste condizioni sembra che anche le cellule FC, grazie ad un complesso meccanismo dipendente dalla secrezione di ATP, riescano a superare il difetto intrinseco dovuto alla mancanza di CFTR e a mantenere idratato il fluido periciliare. Il passo successivo è quello di identificare qual è l'insulto esterno che provoca il drastico, sebbene localizzato, cambiamento delle proprietà del fluido periciliare, dando il via alla serie di eventi patogenetici tipica della FC, che gradualmente porterà alla compromissione dell'intero albero respiratorio. Al momento, alcune evidenze sperimentali sembrano indicare

che le infezioni virali potrebbero avere un ruolo in questo fenomeno. Ulteriori contributi potranno essere evidenziati grazie allo studio di modelli sempre più vicini alla situazione in vivo.

In particolare, nel nostro centro è stato recentemente creato un **topo transgenico** che, a seguito di una modificazione genetica che provoca l'aumentata espressione di una subunità del canale del sodio epiteliale a livello delle medie e basse vie aeree, sviluppa una malattia polmonare in molti aspetti simile a quella FC. Sebbene alla nascita questi topi siano del tutto normali, in poche settimane e in assenza di infezioni batteriche essi sviluppano delle placche mucose che ostruiscono bronchi e bronchioli, esibiscono un'anomala concentrazione di neutrofili a livello delle vie aeree ed hanno una capacità di clearance mucociliare severamente compromessa. Questa scoperta ha riscosso particolare interesse nel mondo FC, poiché, fino ad ora, tutti i tentativi di riprodurre in un modello murino i sintomi polmonari della FC erano sempre falliti. L'analisi degli eventi che caratterizzano lo sviluppo della malattia polmonare in questo modello animale (attualmente, anch'io sto lavorando ad uno di questi progetti) consentirà di valutare l'effetto di un anomalo assorbimento di sodio epiteliale innanzitutto sull'epitelio respiratorio, ma anche le conseguenze di tale difetto sulla funzionalità dei meccanismi di immunità naturale e delle cellule del sistema immunitario.



Echi di Palermo

Dal X° congresso Nazionale Fibrosi Cistica

Una straordinaria manifestazione di corralità entusiasta questa decima edizione congressuale del mondo CF italiano. E' stato forse questo l'aspetto dominante dell'evento, che ha visto riuniti 300 operatori Cf: medici, infermieri, fisioterapisti, psicologi, assistenti sociali ma anche biologi, microbiologi, chirurghi, genetisti molecolari ed altri ancora. I partecipanti si sono incontrati in sessioni plenarie e in gruppi di

disciplina. Il congresso è stato preceduto da 4 minicorsi (per microbiologi, per fisioterapisti, per infermieri, per biologi molecolari e genetisti clinici) e da una riunione della commissione per la ricerca di base.

E' stato soprattutto un incontro di aggiornamento e di programmazione di lavoro in comune. Di interesse una tavola rotonda coordinata dalla psicologa S. Di



Alcuni relatori della Tavola Rotonda finale: da sin, C. Braggion, F. Pardo, G. Doering, G. Del Mare



Gruppo di congressiste con Gerd Doering, presidente della Società Europea CF e Francesca Pardo (prima da destra) organizzatrice del Congresso

(Roma) e F. Rea (Padova). Pur nelle difficoltà che il trapianto d'organo ancora impone per i malati di fibrosi cistica, è emerso tuttavia un notevole ottimismo per i risultati che si stanno ottenendo, oggi anche nel lungo termine. Purtroppo rimane cruciale in Italia il problema del reperimento organi e parecchi pazienti vengono ancora perduti mentre sono in lista di attesa. Una nuova speranza per i pazienti del sud-Italia viene dall'istituzione del grande centro internazionale per i trapianti di Palermo: il primo passo di questa nuova istituzione sarà però il lavoro di sensibilizzazione della popolazione e dei servizi di rianimazione verso il reperimento di donatori. Si vedano nel riquadro alcune diapositive presentate dalla Dr.ssa Serena Quattrucci sullo stato del trapianto polmonare in Italia, comparato con quello di altri Paesi: l'impressione che se ne ricava è che in Italia i trapianti tendono a diminuire, per il diminuire di donatori o per altre cause ancora non bene studiate, ma i risultati che si ottengono, almeno sulla sopravvivenza, non sono dissimili da quelli USA o canadesi.

Marco di Palemo, sulla "Comunicazione di diagnosi - un lavoro di equipe", che con le riflessioni e le esperienze di figure professionali diverse ha tentato di fornire indicazioni per affrontare questo difficile passaggio dell'assistenza al malato

ed alla famiglia che ricevono la diagnosi di fibrosi cistica.

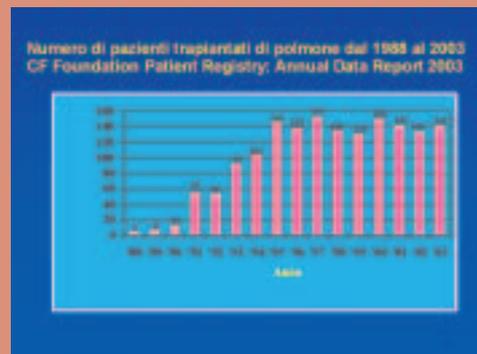
Ricca di contributi informativi è stata la sessione dedicata a "Trapianto polmonare ed epatico - problemi a distanza", moderata dai chirurghi F. Coloni

IL TRAPIANTO POLMONARE IN FIBROSI CISTICA IN ITALIA

(dati italiani comparati con USA e Canada, dal report della Dr.ssa Serena Quattrucci al Congresso FC di Palermo)



Trapianti polmonari FC
In Italia dal 1990 al 2004



Trapianti Polmonari FC in USA dal 1988 al 2003

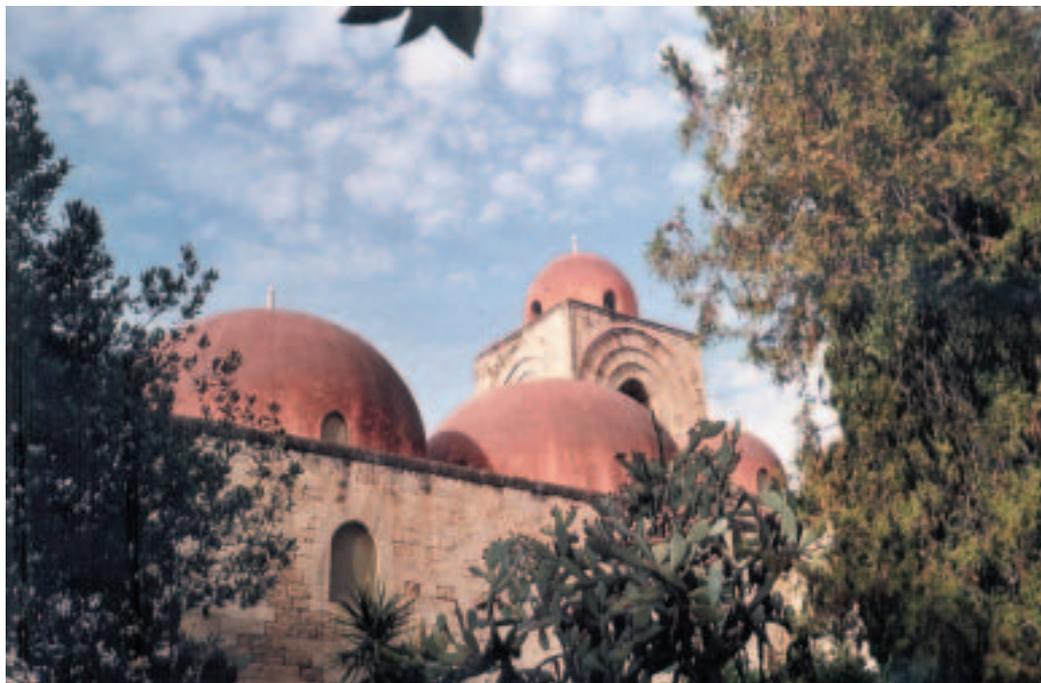
L'età dei trapianti polmonari FC in Italia



Sopravvivenza dopo trapianto in Italia, USA e Canada

	1 ANNO	5 ANNI
ITALIA	77%	61%
USA	78%	52%
CANADA	80%	60%*

* = per il coxipato 76%



S. Giovanni degli Eremiti, Palermo

Molto bella la sessione dedicata a **“Nutrizione in Fibrosi Cistica - non solo maldigestione”**, moderata da G. Magazzù responsabile del Centro CF di Messina, che ha messo in evidenza anche aspetti nuovi della problematica dell’assorbimento intestinale dei nutrienti, legata non solo al pancreas ma anche a numerosi altri difetti del tratto gastrointestinale.

Ricca di spunti nuovi e di indicazioni prospettiche per il futuro la sessione dedicata a **“Il paziente che invecchia”**, con la moderazione di C. Castellani, del Centro CF di Verona. La sessione è stata supportata anche da interessanti dati sulla sopravvivenza e sull’età dei pazienti derivati dal Registro Italiano CF. Vi è stato anche un contributo significativo del Dr. S. Elborn di Belfast sulle problematiche sociali che accompagnano l’avanzare dell’età nei pazienti CF.

Si sono discussi, con grande partecipazione nella discussione, casi clinici problematici. Una sessione, moderata da L. Lapichino (Palermo), è stata dedicata ad un brillante

aggiornamento sullo **“Stato dell’arte dello screening neonatale”** CF (C. Corbetta, Milano).

torie con problematiche affini a quelle della fibrosi cistica: Discinesie ciliari, Broncodisplasie, Asma difficile, Patologie polmonari di interesse chirurgico.



Una strada di Palermo

La ricerca di base verso Nuove prospettive terapeutiche ha avuto alcune interessanti relazioni di P. Melotti, F. Sangiuolo e L. Maturi in una seduta condotta da V. De Rose (Torino) e M. Conese (Milano).

Il congresso ha dato spazio anche ad un simposio satellite, preparato insieme dal Gruppo CF e dalla Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili: Il simposio, moderato da F. De Benedictis (Ancona), M. La Rosa (Catania), G. Corsello (Palermo), ha messo insieme aggiornamenti rilevanti su malattie respira-

Il Congresso si è chiuso con una ben congegnata tavola rotonda, intitolata **“Diverse realtà a confronto”**, che ha visto insieme la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (G. Mastella), la Lega Italiana Fibrosi Cistica (G. Del Mare), l’European Society for Cystic Fibrosis (G. Doering) e la Società Italiana Fibrosi Cistica (F. Pardo e C. Braggion), nel tentativo di delineare i ruoli diversi, ma tra loro integrati e collaboranti verso un unico obiettivo, di queste diverse istituzioni, basate sull’aggregazione volontaria.

Il Congresso, organizzato con grande bravura e intelligenza dalla Dr.ssa Francesca Pardo, Presidente ad interim della Società Italiana CF e dal

suo affiatatissimo Gruppo del Centro CF di Palermo, si è svolto nella meravigliosa cornice della baia di Mondello, con lo sfondo del Monte Pellegrino e del Capo Zafferano ed è stato condito da due momenti sociali degni dei fasti della Palermo di "fine secolo": un concerto di musica sinfonica al ricostruito Teatro Massimo, con il delizioso wagneriano e molto simbolico "Sogno di Sigfrido", nonché la cena a base di prelibatezze sicule in uno storico palazzo di Palermo affacciato sulla marina. Momenti sociali che hanno servito a dare calore ed affiatamento a questo momento importante e riuscitissimo di vertice del mondo CF italiano.



Il Duomo di Palermo

Eletto a Palermo il 1° Direttivo della nuova società italiana Fibrosi Cistica

Il Congresso CF di Palermo, di cui abbiamo riferito più sopra, ha avuto anche un momento sociale assai rilevante, la promozione della neonata Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC). Esisteva da circa 30 anni in Italia il cosiddetto Gruppo Italiano Fibrosi Cistica (GIFC), un insieme di medici pediatri che, nell'ambito della Società Italiana di Pediatria, si occupavano di fibrosi cistica sia sotto il profilo assistenziale che di quello della formazione, dello studio e della ricerca. Il gruppo si è arricchito nel tempo anche della partecipazione di altri operatori, impegnati sia nell'assistenza (infermieri, fisioterapisti, dietisti, psicologi, assistenti sociali) sia nelle attività di laboratorio e di ricerca (tecnici, biologi, microbiologi, genetisti, radiologi, etc). Nell'ultimo decennio, con il crescere dell'età dei pazienti, diventati adulti, e con l'emergere di problematiche cliniche nuove, sono entrati in scena anche i medici dell'adulto, pneumologi in particolare ma anche gastroenterologi, chirurghi del trapianto, ginecologi, etc. Dunque si era resa sempre più evidente la necessità di configurare una associazione, non più formalmente costituita da soli pediatri (la medicina della fibrosi cistica era nata appunto in ambito pediatrico), ma aperta con pari "dignità" a tutte le figure professionali che si occupavano di fibrosi cistica, medici e non medici. Da ciò la nascita di una società scientifica multidisciplinare, che trova nell'impegno per i malati di fibrosi cistica una opportunità unica di aggregazione e integrazione.

La nuova Società si è presentata

nell'assemblea di Palermo ricca di intenti, con una prospettiva di lavoro articolata in commissioni e gruppi di lavoro, elaborazione di protocolli di diagnosi e cura, linee guida, iniziative formative, studi multicentrici.

L'assemblea ha anche eletto il primo direttivo formato da:

Cesare Braggion
(*Dirigente Medico, Centro CF, Verona*), Presidente

Francesca Alatri
(*Fisioterapista, Centro CF, Roma*), Consigliere

Massimo Conese
(*Biologo Molecolare, Ist. Terapia Sperimentale CF, Osp. S. Raffaele, Milano*), Consigliere

Filippo Festini
(*Infermiere, Centro CF, Firenze*), Consigliere

Rolando Gagliardini
(*Dirigente medico, Resp. Centro CF, Ancona*), Consigliere

Valeria Raia
(*Ricercatore medico e responsabile Centro CF, Napoli*), Consigliere

Manuela Seia
(*Biologo, Genetista molecolare, ICP Milano*), Consigliere

Giovanni Taccetti
(*Dirigente Medico, Centro CF, Firenze*), Consigliere

Alla nuova Società l'augurio più franco di questa Fondazione che rimane, come sempre, aperta ad ogni tipo di saggia e proficua collaborazione.



CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Presidente **Vittoriano Faganelli**
 Vicepresidente **Carlo Delaini**
 Consiglieri **Valerio Alberti**
Luigi Bozzini
Donato Bragantini
Paolo Del Debbio
Giuseppe Ferrari
Matteo Marzotto
Gianni Mastella
Sergio Ricciardi
Alessandro Riello
Michele Romano
Luciano Vettore

COMITATO DI CONSULENZA SCIENTIFICA

Presidente **Antonio Cao**
 Consulenti **Giorgio Berton**
Roberto Buzzetti
Lucio Luzzatto
Nello Martini

 Direttore Scientifico **Gianni Mastella**

SERVIZI DELLA FONDAZIONE

Segreteria generale **Gabriella Cadoni**
 Revisore dei Conti **Roberto Vantini**
 Tesoriere **Enzo Fabietti**
 Segretariato per la Comunicazione
Tecla Zarantonello
 Segretariato Attività Promozionali
Piero Armani
 Comitato Marketing Sociale
Luca Capelli

Presidenza e Segreteria:

Tel. 045 8073438 - Fax 045 8073568
 cell. 348 2735532
 E-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

**Segretariato Comunicazione
 e Comitato Marketing:**

Tel. 045 8073599
 E-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

Direzione Scientifica:

Tel. 045 8073567 - Cell. 347 6287890
 E-mail: gianni.mastella@mail.azosp.vr.it

Segretariato Attività Promozionali:

Tel. 045 8073604-3605
 Fax 045 8073568

Sito internet:

www.fibrosicisticaricerca.it

DELEGAZIONI E GRUPPI DI SOSTEGNO DELLA FONDAZIONE

Belluno Bice Gallo: tel 0437 943360 info@cravattaland.it
Bologna Morena: tel 348 1565099
Cerea - VR Mara Vaccari: tel/fax 0442 320639
Lago di Garda Eleonora Crocè: paolo.gallina2@tin.it
Latina Adriana: tel 0773 625048 adrianadesantis@libero.it
Mantova Mina Bergamaschi: tel 0376 531009
Roma Inge Saxon Mills: tel 06 30889168
Rovigo Cristina Scagnolari: tel 0425 360025
Torino Gabriella: tel 045 8073599 gabpan.ffc@virgilio.it
Trento Bruna Pelz: marcobruna@virgilio.it
Treviso-Montebelluna A.Maria Danieli: tel 0423 952977
Treviso-Trevignano Gino Pozzobon: tel 0423 818820
Valdadige Roberta Camparsi: Via Brennero, 355 - 37020 Peri (VR)
Vicenza-Chiampo Dario Antoniazzi: info@fibrosicisticavicenza.it

Per aiutarci, contattate le delegazioni !

**A gennaio sarà spedito
 un supplemento speciale sulla
 Settimana della Ricerca Italiana
 per la Fibrosi Cistica
 e sulla Campagna Natalizia 2004.**

Visitate il sito rinnovato della RicercaCF
www.fibrosicisticaricerca.it

Vuoi far tuo un progetto?
Adotta un progetto!
Tel. 045 8073438

Costa poco fare molto

per le donazioni

- c/c postale n° 18841379
- UniCredit Banca c/c n° 9465517
 Ag. di B. Trento - ABI 2008 - CAB 11718 - CIN-N
- Banca Popolare Verona c/c n° 48829
 Ag. di B. Trento - ABI 5188 - CAB 11708 - CIN-V
- sul sito www.fibrosicisticaricerca.it



UNIPOL
ASSICURAZIONI

I vostri valori sono i nostri valori.

ha collaborato
 alla stampa
 di questo notiziario.

Si chiede di dare diffusione a questo Notiziario tra amici e conoscenti, segnalandoci eventualmente il loro indirizzo, perché lo possano ricevere periodicamente a casa.