Bollettino quadrimestrale della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Spedizione in A.P. - Art. 2 Comma 20/C - Legge 662/96 DCB VR

Notiziario FFC

FONDAZIONE PER LA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation
Presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona

N. 15 - APRILE 2006

LA RICERCA ITALIANA PER LA FIBROSI CISTICA HA UNA SUA ONLUS: LA FONDAZIONE PER LA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

La graffiante arte di Giancarlo Zucconelli, noto vignettista veronese, per il cinque per mille

IMPORTANTE EVENTO SCIENTIFICO:
IV Seminario di Primavera, Verona sabato 20 maggio 2006

In questo numero

- Il cinque per mille IRPEF per la Ricerca FC *pag.2*
- Editoriale: Staminali, le cellule della speranza *pag.3*
- IV Seminario di Primavera: Diabete CF, Nutrizione, Comunicazione via Internet *pag.6*
- II Percorso formativo in epidemiologia clinica CF *pag.8*
- Forme atipiche di fibrosi cistica: echi di un meeting *pag.9*
- Nuovi progetti 2006 al vaglio degli esperti *pag.10*
- 27 progetti della Fondazione conclusi: sintesi dei risultati *pag.11*
- Commento ai progetti 2002-2004 conclusi
- Notizie dalla letteratura scientifica *pag.22*
- Alcune domande e risposte dal sito FFC *pag.25*
- Campagna di informazione e raccolta fondi 2006 *pag.30*
- Hanno parlato di noi *pag.35*
- Eventi FFC *pag.37*
- Le scuole per la Ricerca FC *pag.44*
- I progetti FFC sinora adottati e i loro adottanti *pag.45*

Prossimi appuntamenti

22 aprile Cerignola (Foggia)
Avvio percorso formativo FC per medici di famiglia (ratclif@freemail.it)

4-6 maggio e 29 giugno-1 luglio Verona
II Percorso formativo in epidemiologia clinica CF: 3° e 4° modulo (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

8-12 maggio Roma
Corso teorico-pratico in fibrosi cistica (congressi@opbg.net)

20 maggio Verona
IV Seminario FC di Primavera (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

21 maggio Verona
Incontro Delegazioni e Gruppi Sostegno FFC (tel. 045 807 3604)

29-31 maggio Montepaone Lido (Catanzaro)
II Meeting Società Italiana FC (lucrezia@organizzazionechronos.it)

15-18 giugno Copenhagen (Danimarca)
29° Congresso Europeo Fibrosi Cistica (ecfs2006@ics.dk)

23-29 ottobre
IV Settimana della Ricerca Italiana CF (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

2-6 novembre Denver (Colorado, USA)
XX Conferenza Nordamericana FC (info@cff.org)

17-18 novembre Verona
IV Convention d'Autunno dei Ricercatori Italiani CF (fondazione.ricercafc@azosp,vr.it)

23-25 novembre Firenze
II Congresso Italiano Fibrosi Cistica (filippo.festini@iol.it)

Destinazione del Cinque per Mille dell'IRPEF alla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Lo sapevate?
che nella dichiarazione dei redditi relativi all'anno 2005 potete scegliere di destinare il 5 per mille dell'IRPEF a Fondazioni ONLUS? Tra queste c'è la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica. Ciò significa che, a costo zero per voi, potete decidere che il 5 per mille della vostra imposta IRPEF sul reddito dichiarato venga assegnata dallo Stato a questa Fondazione, per sostenere la Ricerca CF. Il termine per la dichiarazione scade al 31 maggio!

Come fare?
Sul modello 730 o UNICO della dichiarazione dei redditi oppure sul modello CUD, per coloro che sono esonerati dalla presentazione dei due modelli precedenti, nella sezione SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF, bisogna apporre la firma del dichiarante ed il codice fiscale della Fondazione nel primo riquadro, in alto a sinistra, dei quattro indicati nel modulo.

Attenzione! Se si scrive questo codice in uno degli altri tre riquadri (anche quelli che hanno scritta la parola "ricerca") si invalida completamente la scelta.

Riproduciamo la sezione per la scelta, come si presenta nei modelli 730, CUD e UNICO.

Ricorda il Codice Fiscale della Fondazione: 93100600233

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

DIRETTORE RESPONSABILE: Andrea Sambugaro

REDAZIONE: Tecla Zarantonello 045 8073438
CONSULENZA SCIENTIFICA: Gianni Mastella, Graziella Borgo
REALIZZAZIONE GRAFICA: Clab Comunicazione (VR)

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

Attenzione!
I contribuenti con solo reddito da lavoro dipendente o da pensione e comunque coloro che sono esonerati dal presentare la dichiarazione di cui sopra, per poter esercitare la scelta del 5 per mille, debbono compilare il riquadro sopra riportato nell'apposita scheda della certificazione CUD, che hanno ricevuto dal datore di lavoro o dall'ente pensionistico, e consegnare il documento in busta chiusa, entro il termine prescritto, allo sportello di una banca o di un ufficio postale. La busta deve recare l'indicazione "SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF" nonché il codice fiscale e cognome e nome del contribuente. In alternativa, il documento può essere consegnato ad uno studio commerciale o ad un CAF, che dovranno rilasciare ricevuta.

La scelta del 5 per mille non è alternativa a quella dell'8 per mille.
Vi preghiamo di dare copia del presente messaggio (allegato anche a parte in questo Notiziario) a tanti vostri parenti ed amici. Insieme potremo dare un forte sostegno alla Ricerca per la Fibrosi Cistica, anche attraverso questa scelta.

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Editoriale

Staminali: le cellule della speranza

La via australiana per la ricerca sulle staminali

Prof. Bob Williamson,
Università di Melbourne (Vice-Presidente del Cystic Fibrosis Victoria State Council)

Poiché nessun essere umano è mai stato clonato, possiamo dire che ciascuno di noi ha cominciato la sua vita da una prima cellula embrionaria che ha avuto origine quando lo spermatozoo ha fertilizzato l'ovocita. Ogni embrione si forma in questo modo ed è geneticamente unico, nel senso che possiede un corredo di geni che lo caratterizzano e lo rendono diverso da qualsiasi altro embrione. Ogni embrione ha circa una possibilità su quattro di diventare un feto; tre embrioni su quattro non ce la fanno e muoino: questa è la via della natura per porre rimedio ad errori genetici incompatibili con lo sviluppo che possono essere presenti già a livello di spermatozoo o di ovocita oppure possono derivare dalla fusione del materiale genetico delle due cellule germinali. Se l'embrione sopravvive, la singola cellula cresce, si divide e così si moltiplica e dà origine ad ogni cellula del nostro corpo.

I tipi di cellule del nostro corpo sono circa duecento: la maggior parte di queste cellule è "specializzata", vale a dire ha una funzione specifica: le cellule nervose nel cervello, per esempio, oppure le cellule epiteliali che rivestono i bronchi. La cellula embrionale è diversa: è una cellula staminale (= in latino stamen significa il filo per tessere una tela), cioè una cellula che dà origine ad altri tipi di cellule nello stesso modo in cui il seme di una pianta fa nascere le radici, le foglie e i fiori. Essa non ha una "funzione" per se stessa, ma potrà trasformarsi in ogni tipo di cellule del corpo.

Quindi noi cominciamo la nostra vita come un insieme di cellule staminali. Mano a mano che lo sviluppo dell'embrione e poi del feto procede, queste cellule staminali si moltiplicano e dalle poche cellule iniziali, che sono tutte uguali, le successive prendono direzioni diverse per trasformarsi e dare origine a tutti i tessuti specializzati che costituiscono i nostri organi (ad esempio il cervello, il polmone, il fegato, la pelle). Tuttavia, un piccolo numero di cellule rimane allo stadio di cellula staminale, cioè "non specializzata". E questo numero varia con l'età: un neonato ha un gran numero di cellule staminali, in particolare il cordone ombelicale che lo unisce alla madre è ricchissimo di cellule staminali. Poi progressivamente il numero delle staminali diminuisce e la loro capacità di dare origine a differenti tipi di cellule si restringe. Così l'adulto possiede ancora cellule staminali in vari distretti del corpo, ma sono staminali che hanno una limitata capacità di moltiplicarsi e che sono capaci di formare eventualmente solo il tipo di cellule di quel particolare organo in cui esse si trovano. Per esempio, nel fegato dell'adulto c'è una certa riserva di cellule staminali, ma esse preferiscono moltiplicarsi per dare origine a nuove cellule del fegato ed è difficile "convincerle" a diventare cellule del cervello o del polmone.

*M*olti pensano che non sia accettabile sul piano etico ricorrere per la ricerca scientifica a cellule staminali prelevate da embrioni. Tuttavia c'è una realtà da considerare ed è che alcuni embrioni sono disponibili in quanto un certo numero di loro rimane "in più" dopo una procedura di Procreazione Medicalmente Assistita" e "fertilizzazione in vitro" (IVF), se la coppia ha ottenuto dopo l'impianto di alcuni di loro il (i) figlio (figli) che desiderava. In Australia la maggioranza dell'opinione pubblica si trova d'accordo sul fatto che è meglio utilizzare gli embrioni "in più" per la ricerca nel campo di malattie gravi come la FC o il Parkinson, piuttosto che lasciarli congelati fino a diventare inutilizzabili. Questo è stato deciso anche dal Parlamento australiano, che nel 2002 ha varato una legge che autorizza la ricerca sulle staminali embrionali prelevate da embrioni in soprannumero dopo procedure di IVF.

*N*el campo della ricerca per FC, se si pensa di usare le cellule staminali per la cura di bambini o giovani con FC, ci sono due problemi principali da superare. Il primo problema è che queste staminali dovrebbero essere identiche, o almeno molto simili, a quelle del malato nelle loro caratteristiche immunologiche, altrimenti si innesca il meccanismo del "rigetto". Le più adatte sarebbero le staminali prelevate dal malato stesso, ma queste non sarebbero "sane", vale a dire con una copia normale del gene FC . Quindi il secondo problema è come correggere il difetto genetico all'interno delle staminali del malato stesso. Noi non sappiamo ancora come si possa fare, ma ci sono gruppi di ricerca di S.Francisco, Roma e Melbourne che stanno lavorando molto su queste tecniche (non specificatamente solo per FC).

*U*n'altra possibile via è quella che noi stiamo sperimentando. Essa si basa sull'uso di staminali quasi del tutto identiche a quelle del bambino con FC, ma "sane" : esse potrebbero essere prelevate dal cordone ombelicale di un neonato che fosse fratello o sorella di un bambino con FC. Abbiamo detto prima che il cordone ombelicale è pieno di cellule staminali e il nostro gruppo sta lavorando per ottenere che queste staminali del cordone ombelicale diano origine a cellule polmonari.

Prof. Bob Williamson,
Università di Melbourne
(Vice-Presidente del Cystic Fibrosis Victoria State Council)

Ad ogni gravidanza c'è una possibilità su quattro che le staminali del cordone ombelicale di un fratellino o di una sorellina siano identiche a quelle di un altro figlio della stessa coppia per quanto riguarda le caratteristiche immunitarie "maggiori", determinate da un gruppo di geni detti "sistema HLA". Tuttavia, anche quando fossero uguali per le caratteristiche immunitarie "maggiori" , ci sarebbero ancora differenze "minori" e al momento non sappiamo se queste porterebbero a morte la cellula qualche mese dopo il trapianto. Quello che si sa è che il cordone ombelicale è sicuro da usare; sono stati realizzati fino ad oggi in tutto il mondo centinaia di trapianti di cellule staminali da cordoni ombelicali per guarire parenti stretti malati di leucemia e malattie simili.

*U*n altro approccio è trasferire il DNA di una cellula della pelle, o del fegato, o del sangue dal malato in un ovocita (magari della madre del malato) dal cui interno è stato rimosso tutto il DNA e far crescere l'ovocita fino a che non raggiunge lo stadio di sviluppo di un embrione di un centinaio di cellule. Molti ritengono che ciò che si ottiene in questo modo non sia un embrione, ma una cellula sintetica ("artificiale"). Questa tecnica è chiamata "trasferimento nucleare" e anche "clonazione terapeutica": è legale negli USA, Gran Bretagna, e nella maggior parte delle nazioni europeee e asiatiche. Non è legale in Australia. L'Accademia Australiana delle Scienze ha recentemente richiesto un cambiamento della legge, ribadendo che quello che va assolutamente proibito e considerato reato grave contro l'umanità è il tentativo di avviare una gravidanza trasferendo la cellula sintetica nell'utero di una donna; mentre invece dovrebbe essere lecito clonare cellule sintetiche per la ricerca in laboratorio, come avviene in molti stati americani.

*R*ecenti esperimenti dell'Università di Harvard, riportati su Science di Agosto 2005, hanno mostrato che forse non sarebbe nemmeno necessario usare un ovocita per ottenere una cellula staminale di tipo embrionale da una cellula della pelle. Il Dr Kevin Eggan e il suo team hanno dimostrato (1) che se il nucleo della cellula cutanea viene inserito in una cellula staminale embrionale esistente, potrebbe avvenire, in

presenza di determinati geni cellulari, che l' "orologio del tempo" della cellula cutanea vada indietro, in modo che la cellula sia "deprogrammata" fino a diventare immatura e poi "riprogrammata" per diventare una cellula nervosa o muscolare (2). Altri gruppi, che lavorano all'Imperial College di Londra, hanno mostrato che cellule staminali potrebbero essere riprogrammate in laboratorio per dare origine a cellule epiteliali del polmone.

Tutti noi che abbiamo vissuto le ricerche sulla terapia genica, con i suoi avanzamenti e le sue battute d'arresto, siamo dell'opinione che nella ricerca non c'è una garanzia che qualsiasi nuova tecnica risolverà tutti i problemi; pur essendo cosciente di questo io penso che le cellule staminali rappresentino una reale speranza per il futuro. Perciò è compito dei ricercatori tenere informati i malati FC, i loro familiari e i medici dei progressi che gradualmente si ottengono in questo campo così ricco di speranze.

Bob Williamson

La situazione italiana

Il filone di ricerca coltivato in Australia dal Prof.Williamson è importantissimo: finora nessuno ha mai ottenuto che cellule staminali del cordone ombelicale siano "convinte" a trasformarsi in cellule polmonari. E' chiaro che le staminali del cordone ombelicale sono una forma molto "immatura" di staminali e quindi presentano dei vantaggi rispetto a quelle più adulte. D'altro canto, anche in Italia vi sono ricercatori che ritengono che le staminali derivate da embrioni, che sono ancora più immature rispetto alle stesse staminali derivate dal cordone ombelicale, potrebbero essere quelle con massima capacità di trasformazione in altre cellule.

Attualmente, in accordo con quanto stabilito dai nostri legislatori, i ricercatori utilizzano staminali embrionali di derivazione animale o staminali umane che è possibile prelevare da feti o da cordone ombelicale o da tessuti di adulti. Sono attivi numerosi centri di ricerca (a Milano, Roma, Firenze, Siena, per citarne solo alcuni) orientati a progetti riguardanti 1) la caratterizzazione delle cellule staminali (come possono essere identificate e isolate nei vari organi, qual'è il loro profilo genetico), 2) i tentativi di terapia rigenerativa di alcuni organi per mezzo di cellule staminali (un importante congresso sulla possibilità delle staminali di rigenerare tessuto epatico si è svolto a Roma nel marzo 2005), 3) la terapia genica con cellule staminali. In questo ambito un progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione FFC è quello che cita il Prof. Williamson: è coordinato dalla Dr. Sangiuolo e sta studiando il modo di inserire frammenti di DNA sintetizzati artificialmente (con un procedimento nuovo detto: SFHR "Small Fragment Homologous Replacement") in cellule staminali embrionali di topo. Il progetto è importante ai fini di individuare la possibilità di correggere il gene CF difettoso in cellule staminali, siano esse appartenenti a embrioni di modello animale (o umane, qualora possibile), siano esse adulte e prelevate dallo stesso malato FC.

E' utile ricordare che in Italia, in base alla Legge 40, che regola la Procreazione Medicalmente Assistita, è possibile per le coppie infertili ricorrere alla fertilizzazione in vitro (IVF), dalla quale possono essere ottenuti fino ad un massimo di tre embrioni, che devono essere tutti trasferiti in utero. Gli embrioni non possono essere né sottoposti a diagnosi genetica né conservati mediante congelamento (crioconservazione). Prima della Legge 40, con la IVF potevano essere prodotti un maggior numero di embrioni e quelli "in più'" potevano essere congelati per successivi tentativi di trasferimento in utero. La crioconservazione non garantisce indefinitivamente l'integrità dell'embrione, dopo un certo arco di tempo le cellule che lo compongono si alterano e diventano non più utilizzabili, né per il trasferimento in utero, né per scopi di ricerca.

Di recente un censimento dell'Istituto Superiore di Sanità ha chiarito il numero di embrioni congelati prima dell'entrata in vigore della legge. Sono circa 30000, di cui 400 sono "orfani", sono cioè embrioni di cui si sono perse le tracce dei genitori o che i genitori hanno donato. Il censimento chiarisce i numeri degli embrioni ma non il loro destino. Secondo un decreto del Ministro della Salute dell'Agosto 2004, era ancora G. Sirchia il responsabile, gli embrioni orfani dovrebbero finire in una sorta di banca della crioconservazione, che è stata

segue a pagina 7

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus

IV° Seminario di primavera
Diabete CF, nutrizione, comunicazione via Internet

Verona 20 maggio 2006
Centro Culturale G. Marani (Ospedale di B.go Trento)

PROGRAMMA

Ore 10,30 - 11,30 Diabete CF: cause, influenza sul decorso di malattia CF, diagnosi precoce e follow-up, novità di trattamento
Antoinette Moran (Dip.to di Pediatria, Università del Minnesota, Minneapolis)
Moderatore/discussant: Laura Minicucci (Centro CF, Ist. G. Gaslini, Genova)

11,30 - 12,30 Discussione

12,30 - 13,30 Pausa buffet

13,30 - 14,40 Nutrizione: rilevanza sul decorso di malattia CF, evidenze scientifiche e implicazioni assistenziali pratiche
Peter Durie (Dip.to di Pediatria, Divisione di Gastroenterologia e Nutrizione, The Hospital for Sick Children, Toronto)
Moderatore/discussant: Annamaria Giunta (Associazione Lombarda FC, Milano)

14,40 - 15,40 Discussione

15,40 - 16,00 Pausa caffè

16,00 - 17,00 Comunicazione sanitaria via Internet: specificità per la fibrosi cistica
Maurizio Bonati (Istituto Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano)
Moderatore/discussant: Graziella Borgo (Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona)

17,00 - 18,00 Discussione e conclusioni

Funzionerà servizio di traduzione simultanea.

Questo Seminario è aperto alla partecipazione mista di ricercatori, medici, personale sanitario, pazienti, famigliari, sostenitori, nella convinzione che i temi affrontati e la modalità con cui verranno discussi dai relatori possano costituire terreno comune di incontro tra componenti diverse ma necessariamente integrantesi del mondo CF.

Ingresso libero, ma è richiesta scheda di adesione entro il 5 maggio
via e-mail o fax 045 807 3568 (allegato a questo Notiziario e scaricabile anche su sito www.fibrosicisticaricerca.it)
Nella scheda potrà essere posta in anticipo una domanda ai relatori.
Per informazioni e registrazione: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it tel. 045 8073438

NB. Le persone colonizzate da batteri multiresistenti trasmissibili sono cortesemente pregate di non partecipare

da pagina 5

effettivamente inaugurata a metà dicembre 2005 presso l'IRCS, Centro Trasfusionale dell'Ospedale Maggiore di Milano. Ma per farne che cosa non è chiaro, mentre invece sarebbe importante una decisione in tempi ragionevoli .

Recentemente si era espresso il Comitato Nazionale di Bioetica profilando la possibilità dell'adottabilità e perciò della donazione ad altre coppie, o donne, che ne facessero richiesta.
Secondo alcuni l'adottabilità da parte di coppie diverse da quelle originarie significherebbe accettare una tecnica di gravidanza "eterologa", vietata dalla stessa Legge 40. Secondo altri, compreso l'attuale Ministro Storace, l'adottabilità è la soluzione più conveniente.
Molti ricercatori si sono espressi per la possibilità che vengano "donati" alla ricerca . Alla base di questa richiesta vi è la convinzione che i due filoni di ricerca, quello sulle staminali adulte e quello sulle staminali embrionali, non possano essere distinti e che l'uno sia necessario all'altro per ottenere reali progressi.

1) Jaenisc R, Hochedlinger K, Eggan K "Nuclear cloning, epigenetic reprogramming and cellular differentiation" Novartis Found Symp 2005; 265:117-18

2) Lang D, Lu MM et all "Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation" Nature 2005; 433:884-7

Traduzione con adattamento del testo di B. Williamson e commento sulla situazione italiana a cura di Graziella Borgo (Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

IV° Seminario di primavera

Progressi recenti e sviluppi futuri della ricerca in fibrosi cistica

Verona
20 maggio 2006,
Centro Culturale G. Marani (Ospedale di B.go Trento)

Diabete CF, nutrizione, comunicazione via Internet

La Fondazione FFC organizza annualmente questo appuntamento : lo scopo è di mettere a disposizione degli interessati un aggiornamento su temi di particolare rilievo per mezzo della presenza di grandi "esperti". I temi scelti quest'anno sono **il diabete FC, la nutrizione in FC, la comunicazione sanitaria via Internet.** I precedenti seminari si sono svolti in due giornate : il contenuto e gli esperti erano identici nei due momenti, ma veniva distinta la giornata per il personale sanitario da quella per le famiglie dei malati e i malati stessi. Quest'anno la giornata sarà unica, aperta ad una partecipazione mista di entrambe le componenti.
I temi scelti si prestano a questa partecipazione mista perché hanno implicazioni dirette nella vita quotidiana delle persone con FC e delle loro famiglie.
Il diabete è una complicanza che diventa molto frequente con il crescere dell'età dei malati, che necessita di una pratica di controlli e di cure che il malato deve attivamente imparare e che incidono molto sulla sua qualità di vita. E non è semplice conciliare, ad esempio, la necessità di una alimentazione ipercalorica o la terapia cortisonica con le oscillazioni della glicemia. Di tutte queste cose parlerà la **prof. Moran, del centro Fibrosi Cistica di Minneapolis**, che si è occupata a lungo di questi problemi ed è un'autorità internazionale in materia.
Un altro grande esperto, **il prof. Durie, del famoso Sick Children Hospital di Toronto, parlerà di nutrizione**. L'ultimo decennio ha visto avanzamenti fondamentali in questo campo: si è capito l'importanza per il malato FC dell'assunzione di una elevata quantità di calorie e questo ha portato a prestare maggior attenzione alla qualità e quantità di ciò che mangia. Si è visto che chi si nutre in maniera adeguata ha un decorso più favorevole della malattia e le evidenze scientifiche di questo fatto sono così forti che è entrata nella pratica clinica la possibilità di ricorrere eventualmente ad una alimentazione per via enterale o parenterale, se il malato non ce la fa da solo a raggiungere un peso e una crescita ottimali. Sono stati

messi a disposizione enzimi pancreatici più efficaci, antiacidi e regolatori della motilità intestinale per raggiungere meglio lo scopo. Ma molti problemi, scientifici e pratici, sono ancora aperti a nuove conoscenze ed a nuove strategie terapeutiche.

Infine il **Dr. Maurizio Bonati, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano**, autore di interessanti ricerche in questa materia, **affronterà la tematica dell'informazione sanitaria e scientifica via Internet**. In realtà, Internet permette oggi un accesso senza precedenti e senza restrizioni alle conoscenze in campo medico; ma bisogna essere preparati per valutare l'affidabilità degli autori dei vari siti, la qualità dell'informazione, la sicurezza di chi è malato e utilizza le notizie.

La Fondazione FFC, nell'invitare i relatori, ha chiesto loro di fornire informazione scientifica in modo adatto ad un pubblico disomogeneo, con differenti ruoli e culture. Dopo ogni relazione verrà dato ampio spazio alla discussione, per mettere insieme conoscenze, ma anche ascoltare problemi e domande che nascono da differenti esperienze e posizioni. La Fondazione FFC invita il personale sanitario ad una larga partecipazione, sia per un aggiornamento scientifico, sia per avere spunti di comunicazione con le persone con FC e con le loro famiglie, comunicazione che è fondamentale per facilitare la compliance e la motivazione alle cure. Alle persone con FC in particolare la richiesta di intervenire per far sentire direttamente la loro voce; se questo non fosse possibile vi è comunque la possibilità di interagire con gli esperti inviando via Internet o per posta domande specifiche, segnalando questioni e dubbi. Sarà un contributo prezioso per il Seminario: raccoglieremo i quesiti, li sottoporremo ai relatori e daremo diffusione delle risposte.

Chi è interessato a partecipare deve inviare entro il 5 maggio una scheda di adesione, che è allegata a questo Notiziario o si può scaricare dal sito internet www.fibrosicisticaricerca.it Nella scheda si possono porre anticipatamente delle domande ai relatori.

Partito il II° percorso formativo in epidemiologia clinica CF

Si è svolto dal 19 al 21 gennaio scorso il primo modulo del II Percorso Formativo in Epidemiologia Clinica CF, organizzato e finanziato dalla Fondazione FFC in collaborazione con la Società Italiana Fibrosi Cistica. Il percorso si articolerà lungo il 2006 in 6 moduli di 3 giorni ciascuno e si concluderà con il 6° modulo tra il 14 e il 16 dicembre prossimo. Vi partecipano 25 medici e due biologi, provenienti da quasi tutti i centri e servizi di supporto italiani CF.

Il percorso intende realizzare i seguenti obiettivi: 1. conoscere i fondamenti statistici ed epidemiologici su cui si basa un registro dei malati, con particolare riferimento al registro italiano dei malati di fibrosi cistica; 2. assicurare presso ciascun centro CF la raccolta dei dati clinici e biologici da far afferire al registro, in maniera completa e qualitativamente valida; 3. costituire un

L'aula del corso.

Roberto Buzzetti e Anna Bossi docenti del percorso formativo.

insieme permanente di persone competenti e motivate, coinvolgibili in studi epidemiologici o clinici policentrici, direttamente o indirettamente collegati al registro dei pazienti.

In sostanza, questa iniziativa formativa mira a dare supporto qualificato ad uno strumento prezioso per conoscere la storia naturale della fibrosi cistica sulla base di una vasta banca di dati (il registro italiano FC, avviato fin dal 1988), che consentano di valutare l'efficacia degli interventi sanitari per questa patologia e dell'organizzazione assistenziale che li sostiene. Un registro qualificato e sostenuto da operatori competenti e motivati presso tutti i centri e servizi italiani CF può consentire di formulare ipotesi di ricerca e di promuovere studi collaborativi per migliorare le nostre conoscenze sulla malattia e perfezionare le strategie di cura.
Il Percorso è coordinato da Roberto Buzzetti, esperto in statistica medica ed epidemiologia clinica, con la collaborazione di altri sette docenti: Anna Bossi (statistica medica), Cesare Braggion (pediatra e pneumologo), Paola Facchin (epidemiologa), Giuseppe Magazzù (pediatra e gastroenterologo), Federico Marchetti (pediatra ed epidemiologo), Gianni Mastella (pediatra), Luciano Vettore (esperto in pedagogia medica).

Uno dei gruppi di lavoro.

Centro Culturale Marani, Verona, 24 febbraio 2006

Forme atipiche di Fibrosi Cistica

Echi di un Meeting

La forma "classica" di FC è quella cha ha tutti gli aspetti fondamentali della malattia: un test del sudore con valori anormali, i sintomi respiratori e gastrointestinali e due mutazioni del gene CFTR nel genotipo. Accanto alle forme classiche oggi, molto più che in passato, si fa diagnosi di forme "non classiche" o "atipiche": si tratta perlopiù di adolescenti o d'adulti, taluni anche in età avanzata, che hanno spesso pancreas funzionante; oppure sono soggetti in cui, al contrario, è interessato dalla malattia solo il pancreas (ma senza insufficienza pancreatica), che va incontro a pancreatiti ricorrenti; oppure solo l'apparato riproduttivo, che presenta un quadro di atresia dei dotti deferenti con conseguente infertilità.
Talora la diagnosi definitiva è difficile anche in alcuni neonati che hanno il test di screening per FC (test della tripsina) alterato, ma test del sudore negativo e un genotipo che non fornisce elementi di certezza. In tutte queste situazioni, infatti, spesso anche l'analisi genetica non porta conclusioni, perché il soggetto può presentare una mutazione del gene CFTR diagnosticabile e un'altra sconosciuta. Oppure una mutazione e un polimorfismo (una variante

della sequenza del gene) particolare, di cui non si conoscono gli effetti.

Oggi non conosciamo bene quali siano le ragioni delle somiglianze e delle diversità fra le forme atipiche di FC e la FC classica, non sappiamo come le forme atipiche evolvano nel tempo. I medici debbono affinare le loro capacità di diagnosi definendo l'utilità di nuovi test, debbono concordare la terminologia (CF o non CF ?) con cui il quadro dei sintomi è definito. Sono alla ricerca della possibilità di fare qualche previsione sull'andamento dei disturbi e in base a questo modulare la terapia. Per far questo bisogna raccogliere insieme esperienze cliniche e di ricerca.

Con questi obiettivi è stato organizzato dal centro FC di Verona e il patrocinio della Società Italiana FC(SIFC) e della Società Europea FC (ECFS) un Convegno sulle Forme Atipiche di FC.

È stata una giornata molto interessante, con la presenza di relatori di notevole esperienza e la partecipazione di un folto pubblico. Data l'importanza e l'attualità dei temi in discussione l'augurio da parte di tutti che la proposta degli organizzatori (un network, una rete di lavoro fra centri per le Forme Atipiche di Fibrosi Cistica) dia buoni frutti.

Nuovi progetti 2006
in corso di valutazione

A seguito del bando di concorso emanato il 15 dicembre 2005 e chiuso al 15 febbraio 2006, **sono pervenute richieste di finanziamento per 40 nuovi progetti di ricerca CF**, che stanno seguendo l'iter di valutazione da parte del comitato scientifico della Fondazione, con la collaborazione di un centinaio di esperti internazionali. I progetti selezionati per un finanziamento verranno comunicati nella seconda metà del giugno prossimo, dopo la seduta conclusiva del comitato scientifico e l'approvazione del consiglio di amministrazione.

I progetti pervenuti riguardano sei grandi aree:

1. **Funzionamento della proteina CFTR** (3 progetti);
2. **Verso nuove terapie molecolari e cellulari** (6 progetti);
3. **Microbiologia e Infezione** (14 progetti);
4. **Infiammazione** (7 progetti);
5. **Ricerca clinica ed epidemiologica** (6 progetti);
6. **Genetica molecolare** (4 progetti).

Ai 40 capi-progetto sono associati 56 partner di ricerca, con un coinvolgimento complessivo di **464 ricercatori**, distribuiti in **80 gruppi di ricerca**, operanti in laboratori e centri clinici di **15 regioni italiane** e di **3 paesi stranieri**: Abruzzo (1 gruppo), Campania (7 gruppi), Emilia-Romagna (4 gruppi), Friuli-Venezia Giulia (3 gruppi), Lazio (10 gruppi), Liguria (13 gruppi), Lombardia (18 gruppi), Marche (1 gruppo), Molise (2 gruppi), Piemonte (2 gruppi); Puglie (4 gruppi), Toscana (8 gruppi), Sardegna (2 gruppi), Sicilia (1 gruppo), Veneto (13 gruppi), ed inoltre Canada (1 gruppo), Francia (1 gruppo), Spagna (1 gruppo).

I progetti selezionati verranno proposti in luglio ai sostenitori della Fondazione per una adozione totale o parziale.

Adotta un progetto

Progetti della Fondazione FFC conclusi

27 Progetti su 53 selezionati e finanziati dal 2002 al 2005

FUNZIONAMENTO DELLA PROTEINA CFTR

Prog. #1/2003
Regolazione del canale CFTR mediante interazione proteina-proteina
*Responsabile: **V. Casavola**, Dip. Fisiologia Università di Bari*
Partner: M. Zaccolo, Ist. Veneto di Medicina Molecolare, Padova

L'evidenza che la proteina CFTR mutata conservi almeno parzialmente la propria funzione di canale ionico, ha suggerito nuove strategie terapeutiche per il ripristino della funzionalità della proteina, alcune delle quali mirate sia a stimolarne l'attività sia ad aumentare la quantità di proteina presente e la sua durata di vita. In questo studio si è dimostrato una speciale collaborazione tra CFTR e una proteina denominata NHERF1, la cui funzione sembra quella di connettere tra loro diverse proteine ed enzimi, rendendo così possibile una migliore regolazione del trasporto di cloro attraverso l'epitelio. Sono state analizzate, in linee cellulari derivate da epitelio bronchiale di un soggetto affetto da FC (con mutazione DF508), in confronto con linee cellulari di epitelio bronchiale normale, le dinamiche di interazione mediante le quali NHERF1 regola l'inserzione e l'attività del CFTR sulla membrana cellulare: si è visto che la proteina NHERF1, quando ne venga aumentata la presenza sulla membrana cellulare, fa aumentare la presenza di proteina CFTR sulla membrana e il ripristino dell'attività secretoria del cloro. La prospettiva ulteriore di studio, che può avere un interessante sbocco terapeutico, è quella di ottenere un effetto di recupero di proteina CFTR difettosa, ma in parte funzionante (nel caso della mutazione DF508), aumentando la sintesi di proteina NHERF1.

Prog. #2/2004
Meccanismi di regolazione del canale CFTR e dei fenomeni secretori ad esso correlati
*Responsabile: **Francesco Osculati** (Dip. Scienze Morfologico-Biomediche, Sez. Anatomia e Istologia, Università di Verona)*

Lo studio ha cercato di capire quali siano i meccanismi molecolari che regolano le cellule che esprimono CFTR. E' stato utilizzato a questo scopo un marcaggio immunocitochimico al microscopio confocale laser insieme a tecniche di biologia molecolare. La prima conclusione raggiunta è che queste cellule esprimono anche molecole tipiche degli elementi chemorecettoriali (tipo le cellule gustative) ad esempio la PLCbeta2 e la alfaGustducin. Inoltre si è dimostrato che le cellule contenenti CFTR presentano anche alcune molecole che ne dimostrano la capacità di secernere il liquido che ricopre le vie aeree . Questi dati suggeriscono che tali cellule possano essere in grado di "sentire" sostanze chimiche presenti nell'aria e sulla base delle informazioni ottenute possano anche regolare la propria secrezione. Per verificare tali ipotesi abbiamo utilizzato metodologie di risonanza magnetica funzionale con la quale abbiamo dimostrato come sia possibile regolare le secrezioni delle vie aeree mediante l'uso di sostanze di origine naturale in grado di agire su recettori chimici. I risultati di queste ricerche permettono pertanto di ipotizzare che si possa in un prossimo futuro, nei pazienti affetti da fibrosi cistica, arrivare a regolarizzare la secrezione agendo sulle capacità chemorecettoriali di queste cellule

TERAPIE DI TRASFERIMENTO GENICO

Prog. #1/2002
Minicromosomi: nuovo approccio per la terapia genica della Fibrosi Cistica
*Responsabile: **F. Ascenzioni**, Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Uni. La Sapienza, Roma*
In collaborazione con: Dr. M. Conese, Istituto per la terapia sperimentale della fibrosi cistica, HSR, Milano; Dr. O. Zegarra-Moran, Istituto G. Gaslini, Genova

Le attuali tecniche di assemblaggio dei cromosomi artificiali hanno permesso di costruire un piccolo cromosoma, derivato dal cromosoma 1 umano, che è stato chiamato MC1-CFTR e contiene l'intero gene umano CFTR e le

regioni responsabili della sua corretta espressione. Questo studio ha cercato di individuare in vitro cellule FC epiteliali adatte a ricevere il minicromosoma curativo. L'altro aspetto indagato è quello relativo alla messa a punto dei metodi di trasferimento terapeutico del minicromosoma. in cellule di origine epiteliale e non epiteliale. Per chiarire se queste ultime possono rappresentare un ostacolo all'acquisizione di un minicromosoma si è iniziato una serie di esperimenti con fibroblasti FC. Questo progetto ha aperto la strada ai modelli cellulari FC, che saranno di fondamentale importanza per il futuro sviluppo della terapia genica mediata da vettori cromosomali.

Prog. #2/2002
Terapia genica della fibrosi cistica con vettori lentivirus
*Responsabile: **Massimo Conese, Lucia Palmieri, Stefano Castellani, Elena Copreni***
Institute for the Experimental Treatment of Cystic Fibrosis, H. S. Raffaele, Milano.

I lentivirus (LV) sono vettori integranti e dovrebbero permettere una prolungata espressione genica nelle vie respiratorie dei pazienti FC. In questo studio il LV si è dimostrato molto efficiente in vitro su cellule respiratorie in coltura ottenute da bronchi e da polipi nasali di pazienti FC: l' 80-90% di tali cellule riescono a "introitare" il vettore (2000-4000 particelle virali per ogni cellula respiratoria).
L'instillazione intratracheale del lentivirus, recante un gene particolare (GFP), dimostra che esso riesce a penetrare nell'epitelio respiratorio e a introdurvi il gene a due settimane. L'espressione di questo gene non si osserva ad un mese ma ricompare dopo tre mesi. Questi risultati indicano che, sebbene ci possa essere uno "spegnimento" dell'espressione genica a tempi lunghi, questa possa ricomparire, forse in seguito a coinvolgimento di cellule staminali "progenitrici". Si è anche dimostrato che questo virus non è tossico per le cellule respiratorie anche se è in grado di indurre una lieve risposta infiammatoria nel polmone di topo trattato con instillazione tracheale. E' in corso la produzione di un vettore che esprime la CFTR In conclusione, questo vettore lentivirale potrebbe essere molto promettente per la terapia genica della Fibrosi Cistica e di altre patologie polmonari.

Prog. # 4/2004
Ruolo dei recettori adenovirali nell'attivazione di segnali intracellulari coinvolti nella risposta infiammatoria precoce, in cellule di origine epiteliale
*Responsabile: **Anna Tamanini**, (Lab. Patologia Molecolare, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona)*

Uno dei principali ostacoli alla applicazione della terapia genica della FC riguarda l'induzione di una risposta immunitaria indesiderata. I vettori adenovirali (Ad) rappresentano un importante mezzo di studio per comprendere e risolvere questo aspetto. Obiettivo del progetto è stato di identificare quali componenti del vettore e quali recettori cellulari siano responsabili della fase iniziale della risposta immunitaria. Nella prima fase del progetto sono state preparate e purificate le diverse componenti del vettore e la parte extracellulare del recettore CAR. Nella seconda fase del progetto, sono state studiate le principali vie di trasmissione del segnale intracellulare (MAPKs) ed un fattore chiave per la regolazione della trascrizione di geni coinvolti nella risposta infiammatoria (NF-kB). I risultati hanno evidenziato che la fibra del vettore induce segnali pro-infiammatori, precoci ed indipendenti dalla espressione di geni vettoriali, tramite il legame al recettore CAR, mentre questo non avviene per gli altri componenti e recettori. Questi risultati sono utilizzabili sia per disegnare nuovi vettori sia per studiare differenti vettori che utilizzano gli stessi recettori cellulari degli Ad.

TERAPIE FARMACOLOGICHE DEL DIFETTODI BASE

Prog. #3/2003
Screening di farmaci già approvati per uso umano al fine di identificare nuovi mezzi farmacologici per la fibrosi cistica
*Responsabile: **Luis Galietta** (Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova)*
Partners: Mauro Mazzei (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Genova); Massimo Conese (Istituto per la Terapia Sperimentale della Fibrosi Cistica, H.S. Raffaele, Milano)

La strategia del progetto è basata sulla valutazione in vitro dei farmaci già in uso per il trattamento di altre malattie allo scopo di trovare eventuali sostanze che possano correggere il difetto funzionale presente nella fibrosi cistica. In questo modo si potrebbero scoprire trattamenti di più rapida applicazione clinica. E' stato effettuato lo screening di 2000 composti chimici che comprendono sia farmaci approvati 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. Lo screening ha portato all'identificazione di una famiglia di farmaci in grado di stimolare il canale CFTR quando questo è già pre-

sente sulla membrana cellulare e quindi di correggere il difetto di attività causato dalle mutazioni quali deltaF508, G551D, G1349D e D1152H. Si tratta della famiglia delle 1,4 di-idropiridine, farmaci già largamente impiegati come "calcio-antagonisti" nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Sono ora in corso indagini per la valutazione di sostanze che siano invece capaci di riportare la proteina CFTR con la mutazione deltaF508 nella sua giusta posizione cellulare.

Prog. #1/2004
Dissezione dei processi di folding/defolding della proteina CFTR in cellule CFTR normali e con mutazione DF508. Uso di tossine "disarmate" per colpire molecule "chaperones" e facilitare il folding e l'espressione di DF508-CFTR.
*Responsabile: **Marco Colombatti** (Sezione di Immunologia Dipt. di Patologia, Università di Verona)*

La mutazione DF508 nel canale di membrana, responsabile del trasporto di ioni cloro (CFTR), è riscontrabile nella maggior parte dei casi di Fibrosi Cistica (FC). Tale mutazione comporta difetti nel ripiegamento della molecola, nel suo traffico intracellulare e nella sua funzione di membrana, che è tuttavia parzialmente conservata. Un insieme di composti chimici e farmacologici ("correttori") possono influenzare l'espressione del CFTR difettoso. Tali sostanze, per essere efficaci in vitro ed in vivo, richiedono dosaggi che possono produrre degli effetti collaterali, limitandone fortemente l'efficacia e le possibilità di applicazione. Per permettere un più pratico utilizzo di tali farmaci, questi possono essere trasportati nella cellula da speciali proteine che superano le barriere delle membrane cellulari. Grazie a queste proteine i composti "correttori" possono essere indirizzati in compartimenti cruciali della cellula in concentrazioni farmacologicamente rilevanti.
Risultati preliminari ottenuti in vitro nel presente studio permettono di concludere che sostanze farmacologiche opportunamente modificate e legate a proteine trasportatrici sembrano svolgere la funzione desiderata. Sono in corso ulteriori sperimentazioni per studiarne ed ottimizzarne gli effetti.

Prog. #15/2004
Strategie innovative nella diagnosi e terapia della fibrosi cistica
*Responsabile: **Roberto Gambari** (Dip. di Biochimica e Biologia Molecolare, Sezione Biologia Molecolare, Università di Ferrara)*

Il primo obiettivo del progetto era verificare se bersagliare il fattore di trascrizione NF-kB (fattore coinvolto nei processi infiammatori della fibrosi cistica, CF) comportasse alterazione dell'espressione di geni caratteristici del processo infiammatorio. Abbiamo interferito con NF-kB con due strategie: (a) utilizzando corte sequenze di DNA a doppia elica contenenti il sito NF-kB (oligonucleotidi "decoy") e (b) estratti da piante medicinali provenienti da Bangladesh, Pakistan, Libano, Egitto. Gli esperimenti sono stati eseguiti su linee cellulari CF IB-3. Si è dimostrato che oligonucleotidi decoy per NF-kB interferiscono con l'espressione del gene codificante per il fattore infiammatorio IL-8.. Sono state inoltre analizzate più di trenta estratti di piante medicinali, identificandone almeno 12 in grado di interferire con l'interazione tra NF-kB e DNA (tra i più attivi gli estratti di Hemidesmus indicus, Polyalthia longifolia, Terminalia arjuna, Aphanamixis polystachya, Rumex maritimus, Saraca asoka, Vernonia anthelmintica, Emblica officinalis e Satureja hortensis). Di questi, gli estratti da T. arjuna e A. polystachya sono risultati molto attivi nell'inibire l'accumulo di ICAM-1 (altro fattore favorente l'infiammazione). Questi dati sono di grande interesse per l'identificazione di principi attivi presenti in questi estratti e di possibile applicazione nella terapia antinfiammatoria della CF.
Il secondo obiettivo del Progetto riguardava la diagnostica prenatale non invasiva eseguita utilizzando un sistema innovativo di "microarray" (DEP-array). Tale metodica si basa sull'analisi del DNA fetale che in piccola quantità passa nel sangue materno Sono stati eseguiti gli esperimenti di fattibilità, concludendo che il DEP-array può essere utilizzato con successo in protocolli finalizzati alla diagnostica prenatale non invasiva.

MICROBIOLOGIA E INFEZIONE

Prog. #4/2002
Markers tassonomici e di virulenza di ceppi di Burkholderia cepacia associati alle infezioni respiratorie di pazienti con fibrosi cistica
*Responsabile: **R. Fontana**, con collaborazione di G. Golini (Università di Verona, Dip. di Patologia - Sezione di Microbiologia)*

Lo studio ha permesso di evidenziare che all'interno del complesso di batteri che vanno sotto il nome di Burkholderia cepacia complex (Bc) (essi infettano dannosamente il polmone del malato di fibrosi cistica) vi sono in realtà specie e varianti batteriche diverse: poterle distinguere ed identificare costituisce vantaggio per il trattamento mirato delle infezioni da esse sostenute
Obiettivo del progetto è stato l'applicazione delle tecniche di

biologia molecolare (analisi di geni batterici e loro varianti) allo studio dei diversi genomovar (varianti genetiche) e/o specie di B.cepacia complex nei pazienti FC del Centro di Verona e della correlazione tra genomovar e maggiore patogenicità e trasmissibilità dell'infezione.
Esaminati 163 ceppi di Bc isolati da 82 pazienti: con l'applicazione delle tecniche genetiche il 26% dei ceppi precedentemente identificati come Bc non sono stati confermati tali.
Inoltre, l'analisi ha permesso la seguente suddivisione: genomovar I 8.3%, genomovar II 5.8%, genomovar III-A 37.2%, genomovar III-B 47.10% e genomovar V 1.6%. Il 37.9% possedeva il marker BCESM caratteristico dei ceppi virulenti epidemici .
Lo studio ha anche confermato l'elevato grado di resistenza agli antibiotici dei ceppi appartenenti al genomovar III, caratteristica questa associabile alla maggiore gravità delle infezioni da questi causate.

Prog. #9/2003
Sviluppo di un test diagnostico per la discriminazione di specie e genomovar di *Burkholderia cepacia* complex nella routine clinicaResponsabile: Renato Fani (Dip. Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze)
*Responsabile: **Renato Fani** (Dip, Biologia Animale e Genetica, Università di Firenze)*
Partners : Graziana Manno (Lab. Malattie Infettive, Dip. Pediatria, Ist. G. Gaslini, Genova) ; Silvia Tabacchioni (Genetica e Genomica Vegetale, ENEA, Roma) ; Giovanni Taccetti (Centro FC, Osp. Meyer, Firenze)

Il Burkholderia cepacia complex (Bcc) è un gruppo batterico a cui appartengono ceppi patogeni opportunisti responsabili della grave condizione clinica detta "cepacia syndrome", che affligge i pazienti CF.. Questi batteri risultano spesso di difficile trattamento terapeutico a causa della resistenza a numerosi antibiotici. Inoltre, la loro identificazione è lunga e difficoltosa a causa della complessità tassonomica del complex, che comprende nove diverse specie, e dei metodi analitici attualmente in uso i cui risultati non sempre sono di facile lettura o esenti da errori. Scopo del progetto è stato quello di mettere a punto una nuova metodologia, di facile applicazione alla routine clinica, basata sull'analisi SNuPE (Single Nucleotide Primer Extension), che permettesse di discriminare le diverse specie del Bcc in modo semplice e veloce. Lo studio si è rivolto inizialmente verso il gene batterico recA, che ha peraltro rivelato scarsa capacità discriminante. E' stato quindi indagato un secondo marcatore, il gene gyrB, di cui sono stati analizzati i numerosi polimorfismi (varianti del gene che consentono di caratterizzare il ceppo di cepacia e di differenziarlo da altri). Di ognuno degli oltre 400 siti polimorfici identificati è stata valutata la potenzialità sia identificativa che applicativa nella tecnica SNuPE. Alla fine, ne sono stati scelti sei per disegnare un set da utilizzare nella reazione di SNuPE, grazie alla quale si ottiene un codice a sei lettere specie-specifico capace di identificare i ceppi appartenenti al Bcc. Il set è stato testato su 22 ceppi rappresentativi di tutte le specie del Bcc; i profili SNuPE ottenuti sono perfettamente identici a quelli attesi e permettono quindi la facile identificazione delle diverse specie del Bcc. I risultati complessivi dimostrano quindi la grande potenzialità della tecnica SNuPE per la identificazione di batteri appartenenti al Bcc.

Prog. #10/2003
Il sistema di regolazione "quorum sensing" nel batterio patogeno emergente Burkholderia cepacia
*Responsabile: **Vittorio Venturi** (ICGEB, Padriciano, Trieste).*

Lo studio e' stato finalizzato ad indagare i meccanismi di regolazione genica attraverso il sistema Quorum Sensing (QS) nei batteri gram negativi, in particolare negli appartenenti ai generi Burkholderia e Pseudomonas. Il sistema QS permette ai microrganismi di coordinare l'espressione di deteminati geni in base alla densita' cellulare raggiunta dalla loro popolazione. L'importanza di questo sistema di regolazione si intuisce pensando che i fenotipi da esso controllati rendono i batteri piu' aggressivi ed efficienti nella colonizzazione di nuove nicchie, aumentando la loro aggressivita' ed abilita' a rispondere agli stimoli esterni. I geni controllati dal QS, nei diversi microrganismi in cui esso e' stato studiato, sono quelli deputati a formare un biofilm (una specie di fortezza difensiva per i batteri) abbondante e maturo e di fattori di virulenza. Molti di questi fenotipi hanno significato per il patogeno, ma anche per l'ospite, solo quando sono espressi da tutta la comunita' batterica; capire i meccanismi molecolari che permettono a quest'ultima di coordinare queste attivita'-puo'significare capire dove colpire per interrompere questa comunicazione.
Lo studio in oggetto ha permesso l'individuazione e l'inattivazione del locus QS di B. cepacia, dove sono stati anche individuati 27 geni regolati direttamente dal QS.
Lo spettro dei batteri del Burkholderia cepacia complex e' purtroppo destinato ad aumentare ed altre specie di Burkholderia sono state isolate dai polmoni di pazienti affetti da fibrosi cistica. Questi batteri possono infettare sia piante che

animali, utilizzando gli stessi elementi di virulenza: approfittando di questo, stiamo mettendo a punto un progetto per lo studio della virulenza in un modello vegetale. Questo studio permettera', in maniera efficace ed economica rispetto alle procedure che coinvolgono test su animali, di individuare geni e fattori coinvolti direttamente nella virulenza di un ceppo.

Prog. # 11/2004
Valutazione della patogenicità di ceppi ambientali e clinici di Burkholderia cepacia complex da soli ed in presenza di Pseudomonas aeruginosa
*Responsabile: **Annamaria Bevivino** (ENEA, Casaccia, Roma)*
Partners:Fiorentina Ascenzioni (Dip. Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università di Roma 'La Sapienza'); Alessandra Bragonzi (Istit. Trattamento Sperimentale Fibrosi Cistica, Osp. S. Raffaele, Milano)

Fin dai primi anni ottanta, i batteri appartenenti al Burkholderia cepacia complex (Bcc) si sono rivelati tra i più importanti patogeni opportunisti nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Tra le specie del Bcc, la specie Burkholderia cenocepacia riveste una notevole importanza nell'infezione polmonare dei pazienti FC poiché comprende ceppi epidemici e particolarmente virulenti. Ceppi appartenenti a questa specie sono stati anche isolati in diversi habitat naturali, quali il suolo e la rizosfera di piante di interesse agronomico. L'ampia diffusione di B. cenocepacia in ambiente naturale solleva la preoccupazione che questa specie possa costituire una riserva di ceppi potenzialmente patogeni per l'uomo. Il progetto si proponeva di esplorare la patogenicità di ceppi ambientali e clinici appartenenti alle diverse linee filogenetiche di B. cenocepacia e analizzare l'influenza di Pseudomonas aeruginosa sulle capacità di invasione ed infezione dei ceppi presi in esame. Finora lo studio si è focalizzat sul primo obiettivo, utilizzando15 ceppi ambientali e clinici di B. cenocepacia.. Tutti i ceppi sono stati caratterizzati per la resistenza agli antibiotici, la capacità di formare biofilm e la presenza di geni correlati alla virulenza e trasmissibilità, e analizzati per la loro capacità di invadere le cellule epiteliali e di colonizzare i tessuti polmonari di topo. Dai risultati ottenuti è emerso che alcuni tratti correlati alla virulenza e patogenicità non sono esclusivi dei ceppi clinici, ma sono presenti anche tra gli isolati di origine ambientale. Questi risultati sono stati confermati con il modello murino di infezione cronica che ha evidenziato come i ceppi ambientali si siano rivelati in grado di sviluppare un'infezione cronica nel topo, anche se hanno infettato un numero di topi statisticamente inferiore rispetto ai ceppi clinici.. I risultati ottenuti in questo studio hanno dimostrato il potenziale patogeno dei ceppi ambientali e saranno molto utili per poter valutare l'influenza di P. aeruginosa sulle capacità di invasione ed infezione dei ceppi analizzati.

Prog. #12/2004
Resistenza antimicrobica in ceppi di Burkholderia cepacia complex isolati da pazienti fibrocistici: identificazione, caratterizzazione e ruolo dei trasportatori di efflusso nella resistenza intrinseca ed acquisita ai farmaci
*Responsabile: **Giovanna Riccardi** (Dip. di genetica e Microbiologia, Università di Pavia)*
Partner: Graziana Manno (Lab. Malattie Infettive, Pediatria, Ist. Gaslini, Genova)

A causa dell'eccessivo uso di antibiotici in terapia, la cura delle infezioni batteriche è spesso complicata dall'insorgenza di una resistenza multipla ai più comuni farmaci. I meccanismi di resistenza sviluppati dai batteri sono diversi: impermeabilità di membrana, che impedisce l'ingresso del farmaco all'interno della cellula; alterazione o iperproduzione del bersaglio; produzione di enzimi che inattivano o modificano l'antibiotico; iperproduzione di pompe di efflusso (proteine di membrana), che espellono il farmaco all'esterno della cellula.
Pompe d'efflusso appartenenti alla famiglia RND sono responsabili della resistenza intrinseca ed acquisita a diversi antibiotici in batteri Gram-negativi, quali Pseudomonas aeruginosa. E' stato inoltre dimostrato che la resistenza agli antibiotici è ridotta con l'utilizzo di inibitori di tali proteine. Un approccio alternativo per curare infezioni batteriche, quindi, potrebbe essere quello di somministrare inibitori di pompe d'efflusso, qualora l'iperespressione di una di queste fosse responsabile della resistenza.
Scopo di questo studio è stato studiare il ruolo svolto dalle pompe RND nella multi-resistenza agli antibiotici in B. cenocepacia genomovar III. Tramite la tecnica dell'RT-PCR è stata analizzata nel batterio l'espressione dei geni codificanti proteine RND in assenza e in presenza di potenziali induttori di pompe d'efflusso. La determinazione della MIC (Minima Concentrazione Inibente la Crescita) a diversi farmaci del ceppo di B. cenocepacia, coltivato in presenza ed in assenza di inibitori di pompe di efflusso, ha permesso di ipotizzare il loro ruolo nella resistenza a diversi antibiotici. I risultati finora conseguiti avvalorano l'ipotesi che le proteine RND potrebbero contribuire alla resistenza intrinseca di B. cenocepacia agli antibiotici.

Prog. # 18/2004
Eradicazione precoce di P. aeruginosa e succesive colonizzazioni in pazienti affetti da fibrosi cistica
*Responsabile: **Giovanni Taccetti** (Centro Regionale Fibrosi Cistica, Osp. Meyer, Firenze)*

Le infezioni polmonari rappresentano una della caratteristiche principali dei pazienti FC e costituiscono la principale causa di morbilità e mortalità; il 29% dei pazienti tra 2 e 5 anni e l'81% dei pazienti tra i 26 e i 30 anni sono colonizzati da Pseudomonas aeruginosa (Pa). La colonizzazione cronica da Pa è associata ad un incremento delle secrezioni bronchiali e ad un lento ma progressivo decremento della funzionalità polmonare. L'eradicazione del germe è possibile solo con un trattamento antibiotico precoce, tuttavia i pazienti sottoposti a terapia eradicante possono essere nuovamente colonizzati da Pa. L'eradicazione precoce e il seguente periodo di tempo libero dal germe sono di particolare rilevanza clinica, poiché la colonizzazione cronica è associata ad una diminuzione della funzionalità polmonare e la vita del paziente è pesantemente condizionata da trattamenti antibiotici più aggressivi.
Questo studio ha inteso determinare la lunghezza del periodo durante il quale il paziente, sottoposto con successo a trattamento antibiotico eradicante, rimane libero da Pa. Inoltre si è inteso valutare
le successive colonizzazioni da Pa dopo terapia eradicante per chiarire se gli isolati batterici rappresentano ceppi nuovamente acquisiti o crescita di ceppi preesistenti non eradicati.
Tra il 1992 e il 2000 sono stati registrati 79 episodi di nuove colonizzazioni da Pa; il numero medio di nuove colonizzazioni per anno è stato 5.8, con un'età media dei pazienti al momento della prima colonizzazione di 8.5 anni. L'eradicazione è avvenuta in 47 pazienti (81%), ma tra questi 24 (51%) sono stati nuovamente colonizzati da Pa, con un periodo libero medio di 30 mesi. In un sottogruppo di 16 pazienti è stata eseguita una tipizzazione dei ceppi di Pa isolati da episodi di ricolonizzazione; tale indagine ha rilevato un diverso profilo genetico nel 73% degli episodi successivi, testimoniando per questi l'avvenuta eradicazione dei ceppi originali. Il declino medio della funzionalità polmonare si è rivelato più basso in pazienti sottoposti con successo ad eradicazione rispetto al gruppo di pazienti cronici. Dal confronto dei pattern di resistenza antibiotica di ceppi di Pa isolati da pazienti sottoposti a trattamento antibiotico precoce e da pazienti cronici, è emersa una maggiore percentuale di resistenza nei ceppi provenienti da quest'ultimo gruppo.
In conclusione, il presente studio mostra che la terapia antibiotica precoce nei confronti della prima infezione da Pa è un potente regime terapeutico, che potrebbe ridurre l'insorgenza di resistenze antibiotiche e in definitiva migliorare le condizioni cliniche nei pazienti FC

INFIAMMAZIONE

Prog. #3/2002
Ruoli non battericidi dell'azitromicina: rilevanza per la terapia della fibrosi cistica.
*Responsabile: **Paola Melotti**, (Centro Fibrosi Cistica di Verona - Az. Osp. di Verona)*
Lo studio è stato finalizzato ad evidenziare come l'azitromicina (AZM) possa essere rilevante per la terapia della fibrosi cistica (FC), mediante meccanismi distinti da quelli antibatterici, caratteristici di questo antibiotico. L'AZM è risultata infatti capace di ridurre la produzione di sostanze infiammatorie come l'interleuchina-8. L'analisi su larga scala di geni influenzati dall'AZM ha portato all'identificazione di nove bersagli dell'AZM, alcuni dei quali potrebbero essere rilevanti per l'attività anti-infiammatoria del farmaco. Poichè l'utilizzo dell'AZM per la terapia della FC è ormai largamente diffuso, pur conoscendo ancora poco sui suoi meccanismi di azione, la conoscenza dei punti di azione di questo farmaco è estremamente importante, perchè potrebbe consentire l'ottimizzazione dell'uso dell'AZM e l'eventuale proposta di altre molecole che possano avere effetti simili, possibilmente superiori, a quelli dell'AZM.

Prog. #7/2003
Proteomica del liquido di superficie delle vie aeree: implicazioni per la fibrosi cistica
*Responsabile: **Olga Zegarra-Moran** (Lab. Genetica Molecolare, Ist. G. Gaslini, Genova)*
Partners: Luca Bini (Lab. Nefrologia, Ist. G. Gaslini, Genova); Giovanni Candiano (Dip. Biologia Molecolare, Univ. di Siena)
.
Ogni volta che l'aria penetra le vie aeree durante la respirazione, porta con sé particelle di polline, cenere, spore, batteri, virus, etc. Questi elementi possono danneggiare il polmone e quindi è necessario che siano eliminati. Le particelle ed i microorganismi vengono, infatti, intrappolati nello strato mucoso che risiede sopra il fluido che ricopre le vie aeree, il fluido periciliare, e convogliati verso l'orofaringe, tramite le cilia, per essere eliminati. Il fluido periciliare è importante per mantenere idratato lo strato mucoso, ma anche perché contiene sostanze, principalmente proteine, coinvolte nei meccanismi di difesa dai batteri. Lo scopo di questo progetto è stato l'identificazione delle proteine secrete dall'epite-

lio bronchiale nel fluido periciliare come strategia per definire i fattori coinvolti nel ruolo di barriera dell'epitelio delle vie aeree. Questo è particolarmente importante se s'ipotizza che, nella fibrosi cistica (FC), la perdita o la riduzione di alcuni di questi fattori può avere un ruolo nella colonizzazione batterica.Sono state identificate svariate proteine mediante spettrometria di massa portando il livello d'identificazione a 180 spot proteici. Di questi, circa la metà è risultata essere modulata da stimoli infiammatori quali TNF-alfa, interleuchina-1alfa, interleuchina-4 o interferone-gamma. Fra le proteine identificate, risaltano in particolare l'intelectina, la proteina PLUNC e la proteina von Ebner, tutte appartenenti a famiglie di proteine coinvolte nella neutralizzazione dei batteri in altri organi ed identificate, per la prima volta, nel fluido di superficie delle vie aeree. Abbiamo trovato inoltre che il fluido periciliare ha un'attività proteasica indotta dagli stimoli infiammatori. Tramite l'uso d'inibitori specifici e d'anticorpi, abbiamo identificato la proteina responsabile di quest'attività come la metalloproteinasi 2. Abbiamo studiato inoltre il fluido superficiale ottenuto da epiteli di alcuni pazienti FC con malattia severa. In questi si riscontra molta variabilità nei livelli di secrezione delle varie proteine.

Prog. #13/2004
Ruolo di SOCS-3 nelle cellule infiammatorie in risposta a stimoli di origine batterica
*Responsabile: **Flavia Buzzoni** (Dip. di Patologia, Patologia Generale, Università di Verona)*

Il progressivo declino delle funzioni polmonari, tipico nei pazienti CF, è causato dall'infiammazione precoce, dominata dai granulociti neutrofili (PMN), e dall'infezione cronica delle vie aeree. L'accumulo di neutrofili in queste vie è associato ad una eccessiva e prolungata attivazione, a liberazione di citochine proinfiammatorie, di proteasi, di alcune specie di radicali reattivi dell'ossigeno, che contribuiscono al danno delle vie aeree e rinforzano l'infiammazione iniziale, perpetuandola.
I meccanismi che controllano l'entità e la durata delle risposte dei PMN a citochine pro-infiammatorie o a stimoli di origine batterica non sono ancora ben definiti. La comprensione di questi meccanismi molecolari aprirebbe la strada a nuove strategie di intervento terapeutico, mirate allo spegnimento dell'infiammazione attraverso il potenziamento dei meccanismi di controllo negativo dell'attivazione dei neutrofili. In questo contesto il presente studio si è posto l'obiettivo di identificare il ruolo ed il meccanismo d'azione della proteina SOCS-3 nelle risposte delle cellule infiammatorie (neutrofili e monociti) a citochine proinfiammatorie e stimoli di origine batterica, non essendo ancora chiaro quale ruolo essa svolga nelle risposte cellulari dei PMN, né se la sua espressione modifichi l'entità e la durata dell'attivazione di queste cellule.
Lo studio, che aveva carattere pilota, ha sinora messo a punto la metodologia per testare l'azione di SOCS-3. Il gruppo è ora in grado di analizzare se la produzione di citochine pro- o anti-infiammatorie o se la sopravvivenza di queste cellule attivate da prodotti di origine batterica siano modificate in condizioni di ridotta espressione di SOCS-3.

Prog. #16/2004
Polipi nasali di pazienti FC come modello ex vivo per studiare l'infiammazione e la sua modulazione attraverso l'inibizione del percorso di p-38 MAP-chinasi: implicazioni per la terapia.
*Responsabile: **Valeria Raia** (Dip. Pediatria, Università Federico II, Napoli)*
Partner: Giuseppe Castaldo (Dip. Biochimica e Biotecnologie, Università Federico II, Napoli)

Il controllo dell'infiammazione respiratoria è uno degli obiettivi principali della terapia del paziente con Fibrosi Cistica (FC). I farmaci antinfiammatori "tradizionali" sono largamente impiegati per combattere le esacerbazioni respiratorie, ma il loro uso prolungato è spesso controindicato a causa degli effetti collaterali. Pertanto uno degli obiettivi principali della ricerca in FC è quello di studiare i meccanismi della risposta infiammatoria correlata all'infezione cronica, per individuare nuove sostanze in grado di bloccare questa risposta. In questo studio si sono caratterizzate le fasi più precoci della risposta infiammatoria ad antigeni batterici (Lipopolisaccaridi di Pseudomonas aeruginosa) utilizzando un nuovo modello, la coltura della mucosa nasale di pazienti che necessitavano di polipectomia. Questo studio ha consentito di comprendere il ruolo di alcuni segnali intracellulari che mediano la risposta infiammatoria (MAP-chinasi) e di individuare un inibitore della MAP-chinasi p38 (SB 203580) capace di controllare la risposta infiammatoria (produzione di Interleuchina 8 e migrazione dei neutrofili). La possibilità di utilizzare questi farmaci per via aerosolica, limitando pertanto il rischio di effetti collaterali indesiderati, potrebbe rappresentare una interessante opzione terapeutica per i pazienti FC.

MALATTIA EPATICA

Prog. #11/2003
Patogenesi e trattamento della patologia epatica correlata alla fibrosi cistica.
*Responsabile: **M. Strazzabosco** (Gastroenterologia, Ospedali Riuniti di Bergamo; Istituto Veneto di Medicina Molecolare, Padova).*
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. Questo progetto ha avuto lo scopo 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. La Glibenclamide, un composto della famiglia delle sulfoniluree abitualmente utilizzato nella terapia del diabete, si è rivelato in questo studio capace di attivare tale secrezione. I risultati dimostrano come la glibenclamide stimoli il flusso biliare a livello dei dotti biliari tramite un peculiare meccanismo di trasporto vescicolare. Ma soprattutto, che questo meccanismo è in grado di correggere il difetto di secrezione di bile in topi portatori del difetto genetico della fibrosi cistica. Si sta inoltre cercando di chiarire quali siano i meccanismi molecolari alla base dell'effetto terapeutico 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 protein chinasi C.

EPIDEMIOLOGIA CLINICA (Registro Italiano FC)

Prog. #12/2003
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

*Responsabile: **Anna Bossi** (Ist. Statistica Medica e Biometria, Università di Milano)*

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 4300 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.

Prog. #19/2004.
Aggiornamento e controllo di qualità dei dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica: un punto di partenza per analizzare i dati clinici e divulgare i risultati

*Responsabile: **Anna Bossi** (Ist. Statistica Medica e Biometria, Università di Milano)*

Dal 1988 il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) censisce i pazienti in cura presso tutti i Centri Regionali di Riferimento (CRR) e alcuni Servizi di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica. Da allora il Registro ha archiviato i dati anagrafici, le modalità di diagnosi, la tipizzazione genetica e l'anamnesi di oltre 4300 pazienti. Dal 1998 si sono archiviati anche i dati relativi al follow-up clinico dei pazienti (trapianto d'organo, complicanze, spirometria, dati antropometrici e microbiologici); tali informazioni sono però incomplete e non tutte sottoposte ad un attento controllo di qualità e di congruenza. Questo ha reso impossibile il loro uso.
Per favorire la risoluzione di questi problemi e consentire la divulgazione di informazioni attendibili, si è intrapreso il presente progetto con l'obiettivo di eseguire l'aggiornamento e il controllo di qualità dei dati archiviati nel RIFC. Per svolgere questo compito si è affiancato al personale dei CRR/SS, incaricato della raccolta dati, un "data manager" che ha coordinato il loro lavoro.Il lavoro svolto ha consentito di aumentare considerevolmen-

te la qualità delle informazioni di carattere demografico e relative alla diagnosi ma non ha permesso di recuperare in pochi mesi tutti i numerosi dati mancanti relativi al follow-up clinico del periodo 2000-2004. Si è deciso allora di procedere "per progetti". Si è cioè individuato un sottoinsieme di pazienti, ritenuti particolarmente interessanti, e solo per questo si è provveduto al completamento e all'aggiornamento dei dati. Il primo sottoinsieme scelto è stato quello costituito dai pazienti diagnosticati in età adulta, che rappresentano il 10% circa del totale dei pazienti censiti dal RIFC. I primi risultati di questo lavoro, hanno confermato che i pazienti diagnosticati in età adulta hanno forme più lievi di malattia rispetto alla popolazione FC totale: minor percentuale di insufficienza pancreatica, di infezioni polmonari, di genotipi "gravi", ed una miglior funzionalità respiratoria. Tuttavia, si può ritenere che almeno nel 7-8% dei pazienti si sia trattato di un ritardo diagnostico. Per confermare tale ipotesi, è stato avviato uno studio per indagare l'iter diagnostico seguito da questi pazienti e valutare quante sono, tra le diagnosi di FC poste in età adulta, le forme tipiche della malattia e dunque i reali ritardi diagnostici.

GENETICA MOLECOLARE CON APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE

Prog. #5/2003
Varianti genomiche che modificano lo splicing: aspetti diagnostici e terapeutici nella fibrosi cistica"

Responsabile: ***Franco Pagani*** *(Human Molecular Genetics, ICGEB, Trieste)*

La identificazione dei meccanismi di base implicati nello "splicing" (il processo di "taglia e incolla" dei pezzi codificanti del DNA genico da trasferire sul RNA, che è il tramite per la sintesi della proteina CFTR) e lo studio delle alterazioni patologiche connesse e' fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche nella Fibrosi Cistica. Particolari mutazioni nel gene CFTR possono inaspettatamente modificare lo splicing e causare la malattia. La esclusione dell'esone 9 o del 12 dal pre-mRNA (exon skipping) e' stato associato a forme di fibrosi cistica con espressione variabile. In questo studio si è dimostrato che, inaspettamente, alcune mutazioni dette "mutazioni sinonime" influiscono negativamente sullo splicing: circa il 25 % delle mutazioni sinonime causava "exon skipping" (esclusione di una porzione di DNA), con un calo significativo della pecentuale di inclusione dell'esone 12 nella molecola di RNA. Tale risultato indica che le mutationi sinonime possono causare la Fibrosi Cistica agendo sullo splicing e pertanto dovrebbero essere considerate potenzialmente patogene negli screening genetici che considerano l'analisi solo sul DNA. Lo studio dell'esone 9 ha portato inoltre alla identificazione di numerosi fattori di splicing coinvolti nella sua regolazione. In particolare, è stato identificato un nuovo bersaglio terapeutico, la proteina TDP43, che e' implicata nei difetti di splicing del gene CFTR. Si e' dimostrato che la riduzione di TDP43 e' in grado di correggere il difetto di splicing.

Prog. #6/2003
Determinazione del possibile utilizzo del polimorfismo cftr-M470V per la determinazione del rischio di FC

Responsabile: ***PierFranco Pignatti*** *(Sezione di Biologia e Genetica, Università di Verona)*
Partners: C Castellani (Centro Fibrosi Cistica, Az. Ospedaliera, Verona); G. Modiano (Dip. Biologia, Università Tor Vergata, Roma)

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 presentare, in un'altra posizione, anche una mutazione causa di fibrosi cistica (FC). Per verificare questa ipotesi è stato analizzato il polimorfismo M470V e le principali mutazioni causa di fibrosi cistica in un campione di 152 famiglie, per un totale di 304 geni: 100 geni sono stati esclusi perché portavano la mutazione F508del ,ed è già noto che la mutazione F508del si trova sui geni CFTR che presentano la variante M del polimorfismo
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 invece solo un rischio di 1/143 (0.70%).
L'analisi del polimorfismo M470V potrebbe essere utile come primo approccio di screening del portatore nella popola-

zione 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.

Prog. #7/2004
Mappa delle mutazioni del gene CFTR in Italia: distribuzione regionale nel contesto europeo.
*Responsabile: **Alberto Piazza** (Dip. di Genetica, Biologia, Biochimica, Università di Torino)*

Molti studi hanno dimostrato come la distribuzione delle mutazioni presenti sul gene CFTR coinvolto nella patologia della Fibrosi Cistica (FC) mostri una grande variabilità geografica tra le popolazioni del mondo.. In Italia sono state individuate differenze nella distribuzione delle mutazioni in grado di identificare 4 gruppi di regioni (nord-orientali, nord-occidentali, centro-meridionali e Sardegna), caratterizzati da una o più mutazioni prevalenti in quell'area o da mutazioni private (per esempio T338I riscontrabile solo in Sardegna). Questo studio aveva lo scopo di aggiornare le frequenze delle mutazioni nelle regioni italiane, e di inserire queste informazioni in uno scenario europeo.
Si sono considerati solo i cromosomi di quei pazienti i cui nonni erano entrambi della stessa regione del paziente (5155 cromosomi). Il miglioramento delle tecniche di analisi del DNA hanno permesso di aumentare il tasso di identificazione ("detection rate") in Italia e di estendere il numero di mutazioni identificate includendo quelle non ancora riscontrate in un precedente studio italiano del 1997. I raggruppamenti regionali evidenziati nel 1997 sono stati confermati e, inoltre, la distribuzione delle mutazioni più comuni in Italia mima la presenza delle stesse mutazioni in regioni o Paesi europei dai quali verosimilmente provengono le popolazioni storiche. L'eterogeneità che si ricava dalla distribuzione delle frequenze delle mutazioni per la FC a livello europeo è paragonabile a quella ottenuta analizzando marcatori genetici classici, da cui si può inferire la presenza di popolazioni storiche provenienti dal Mediterraneo, quali quelle della Grecia e del Mediorient, e popolazioni provenienti dal Nord Europa, quali Celti e Veneti. Rimane perciò confermata e narrata con maggior dettaglio la storia delle popolazioni antiche in Europa anche attraverso lo studio delle frequenze relative delle mutazioni del gene CFTR.

Prog. #8/2004
Fibrosi cistica: caratterizzazione delle mutazioni sconosciute in pazienti CF italiani e valutazione del loro ruolo patogenetico
*Resp.: **Maria Cristina Rosatelli** (Dip. Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Cagliari)*
Partners: Francesca Bricarelli Dagna (Lab Genetica, Osp. Bonizzato (Lab. patologia Molecolare, Centro FC, Verona); Manuela Seia (Lab. genetica, Istituti Clinici Perfezionamento, Milano)

Il progetto ha avuto lo scopo di definire i difetti molecolari rari o sconosciuti del gene della Fibrosi Cistica (FC) in pazienti italiani e di studiarne eventuali nuovi meccanismi di espressione. Sono stati selezionati 244 pazienti affetti da una forma classica di CF che avevano una o entrambe le mutazioni del gene CFTR (per un totale 143 alleli non caratterizzati) non definite allo screening molecolare di primo livello per le mutazioni più frequenti nella popolazione italiana. I pazienti selezionati sono stati avviati a uno screening di secondo livello che prevede l'analisi DHPLC e/o il sequenziamento del gene CFTR. Sono stati così definiti 84/143 alleli e caratterizzate tre nuove mutazioni: 1249-1G>A, 2368-69del11bp, 4428delC. I 59 alleli non definiti dopo l'analisi di secondo livello sono stati inseriti nel protocollo che comprende l'analisi dell'RNA messaggero estratto da cellule dell'epitelio nasale e, più recentemente l'analisi MLPA, per la ricerca di estesi riarrangiamenti o difetti di splicing del gene. Fino ad ora sono stati caratterizzati 16/33 alleli e identificati 5 estesi riarrangiamenti del gene CFTR. Su 6 pazienti di origine sarda è stata identificata una nuova delezione. Questo nuovo difetto ha una frequenza del 3,4% in Sardegna. E' in corso una valutazione della sua frequenza nella popolazione italiana.
Il progetto, svolto nell'arco di un anno, ci ha consentito di caratterizzare 100/143 alleli CF rari o sconosciuti che causano una forma di fibrosi cistica di tipo classico; 84 presentavano mutazioni puntiformi, 3 delle quali mai descritte, mentre 16 presentavano estese delezioni del gene CFTR. I risultati ottenuti dimostrano che l'approccio molecolare prescelto è estremamente efficace e sarebbe auspicabile la sua estensione a tutti i pazienti CF italiani non caratterizzati geneticamente.

GENI MODIFICATORI E FORME ATIPICHE

Prog. #4/2003
Identificazione di geni modificatori della Fibrosi Cistica mediante studio di famiglie ed

analisi con microarray
*Responsabile: **Giuseppe Novelli** (Biopatologia e Diagnostica per Immagini, sezione di Genetica, Università di Tor Vergata, Roma)*
Partners: Pier Franco Pignatti (Dip. Materno Infantile e di Biologia-Genetica, Università di Verona); Franco Salvatore (Dip. di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II)

Lo scopo di questo progetto è stato quello di caratterizzare i geni diversi dal CFTR che possono modificare la malattia in diversi quadri clinici di FC, mediante studi di espressione o di associazione di geni coinvolti nei processi fisiologici della proteina CFTR.
Innanzitutto, con una speciale tecnica, denominata "microarray", si sono esaminati, in cellule provenienti da epitelio bronchiale umano, 144 geni ritenuti potenziali modificatori del quadro di malattia. Si è visto che la diversa gravità di mutazioni del gene CFTR è in grado di influenzare altri geni, particolarmente quelli coinvolti nella risposta infiammatoria della cellula ma anche alcuni che producono enzimi e canali cellulari.
Si è poi studiata l'associazione di geni ritenuti modificatori con i quadri clinici presentati dai pazienti, a livello polmonare, gastrointestinale ed epatico, evidenziando come determinate varianti di alcuni geni sono associate più facilmente ad alcune manifestazioni della malattia, come l'infiammazione polmonare, la poliposi nasale e l'ostruzione intestinale distale.
Questi risultati dimostrano come l'identificazione di geni modificatori possa essere importante per prevedere l'espressione clinica della malattia, e sopratutto quali saranno gli organi coinvolti, Sarà inoltre possibile utilizzare in modo mirato le terapie attualmente disponibili, nonché lo sviluppo di nuovi farmaci, basati sulla conoscenza del funzionamento di questi geni.

Prog. #6/2004
E' possibile che le persone con iperossaluria e ipocitraturia che formano calcoli renali calcici rappresentino un nuovo disordine correlato alla fibrosi cistica ?
*Responsabile: **Antonio Lupo** (Dip. Scienze Biomediche e Chirurgiche, Nefrologia, Università di Verona)*

L'ipotesi di questo progetto è che i pazienti con calcolosi renale primitiva (ICN), con iperossaluria e ipocitraturia, presentino una forma lieve di fibrosi cistica (FC), essendo questa condizione (aumentata eliminazione urinaria di ossalati e ridotta di citrati) evento assai frequente nei malati di fibrosi cistica.
Per verificare tale ipotesi sono stati esaminati 64 soggetti non fibrocistici che presentavano tale condizione. Una analisi estesa del gene CFTR in tali soggetti non ha rivelato profili genetici riconducibili in qualche modo alla condizione di fibrosi cistica

Prog. #9/2004
Selezione e caratterizzazione funzionale di variazioni di sequenza del CFTR potenzialmente responsabili di forme atipiche di Fibrosi Cistica: modulazione dello splicing alternativo del CFTR?
*Responsabile: **Roberto Strom** (Dip. Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università La Sapienza, Roma).*
Partners: Serena Quattrucci (Centro CF, Università La Sapienza, Roma); Francesco Mazzilli (Dip. Fisiopatologia Medica, Univ. La Sapienza, Roma)

Variazioni di sequenza del DNA del CFTR si trovano in forme atipiche di fibrosi cistica (FC), limitate ad alcuni sintomi spesso "sfumati". Uno studio approfondito di queste varianti genomiche (GV) è però necessario per la definizione diagnostica dei casi dubbi, per una previsione dell'evoluzione della malattia e per una scelta opportuna della terapia. Obiettivo generale del progetto è stato la caratterizzazione di possibili forme atipiche di FC mediante l'individuazione di mutazioni (ad effetto patologico accertato) e di GV (ad effetto patologico da accertare) del gene CFTR, con successivo studio delle loro eventuali conseguenze funzionali.
Sono state studiate le seguenti popolazioni "target" con possibile FC atipica: 1) neonati con ipertripsinemia alla nascita e diagnosi incerta; 2) maschi infertili, azoospermici per agenesia dei deferenti; 3) maschi infertili per iperviscosità idiopatica del liquido seminale. Sono stati inoltre studiati gruppi di: a) soggetti con forma tipica di FC; b) soggetti della popolazione generale; c) maschi normospermici , come controlli negativi.
Nelle popolazioni esaminate, mentre le mutazioni "classiche" gravi del CFTR sono presenti ad una frequenza significativamente minore di quella riscontrata nelle forme tipiche di FC, altre mutazioni con effetto più lieve e svariate GV sono state invece rinvenute con elevata frequenza. Individuate sinora 29 GV (19 già note, 10 mai precedentemente descritte) con significato funzionale da definire.

Cosa dicono i risultati dei progetti di ricerca FFC portati a termine

*Dei **53 progetti** di ricerca CF selezionati per un finanziamento dal 2002 al 2005, **27 si sono conclusi** entro la fine del 2005: si tratta di progetti assegnati nel periodo 2002-2004. Alcuni si riferiscono a studi pilota, cioè studi preliminari della durata di un anno, orientati ad ottenere risultati che consentano di affrontare successivamente eventuali studi più ampi e più organici. Di questi 27 progetti disponiamo di ampie relazioni conclusive e di alcuni eistono anche pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, per cui è possibile affrontare un primo bilancio, seppur sommario, di ciò che questi studi hanno prodotto. Il costo complessivo sostenuto dalla Fondazione FFC per questi progetti è stato di **euro 1.140.000**. In queste note vogliamo evidenziare gli aspetti più significativi dei risultati ottenuti nelle nove aree o linee di ricerca in cui si possono raggruppare*

1. Funzionamento della proteina CFTR.

Quest'area è dedicata a sviluppare nuove conoscenze sulla proteina CFTR, in particolare sul suo funzionamento come canale di trasporto del cloro, sul suo percorso di maturazione, sul suo destino, sulla sua collaborazione con altre proteine cellulari, con lo scopo finale di individuare bersagli per una eventuale terapia di correzione o di attivazione della proteina difettosa.
Il risultato più rilevante in quest'area è stato il riconoscimento dell'attività di una speciale proteina, denominata NHERF, che collabora con la CFTR , di cui esalta la sintesi e la funzione nel trasporto di cloro. Lo sviluppo successivo di questo studio (progetto 1/2003 di V.Casavola e M. Zaccolo) sarà rivolto a ottenere un effetto di recupero della proteina CFTR difettosa aumentando terapeuticamente la sintesi di NHERF.

2. Terapie di trasferimento genico

Questa linea è rivolta a individuare vie nuove, efficaci e innocue per trasferire il gene curativo normale a cellule e tessuti che recano il difetto di base CF.
Tre sono stati i progetti coinvolti in questa linea di ricerca, mirati ad individuare nuovi vettori di trasferimento. Sappiamo infatti che gli studi sulla terapia genica CF hanno finora trovato grossi ostacoli nel trasferimento ad organismi viventi e nella stabilità del gene curativo all'interno delle cellule. Tali ostacoli molto dipendono dal tipo di vettori impiegati (virus o complesse molecole artificiali contenenti il gene terapeutico). Una prospettiva interessante è apparsa quella della costruzione di un piccolissimo cromosoma artificiale, contenente il gene curativo, che avrebbe, rispetto ai vettori tradizionali, una grande stabilità ed una maggior completezza di azione (progetto 1/2002 di F. Ascenzioni, M. Conese e O. Zegarra-Moran). Rimane da studiare la modalità per far penetrare questo vettore nelle cellule bersaglio.
Una nuova alternativa di vettore efficiente è anche quella dei Lentivirus, che avrebbero la capacità di mantenere nel tempo il gene trasferito (forse interessando le cellule staminali respiratorie). Il progetto 2/2002 di M. Conese ha dimostrato che questo vettore riesce a penetrare nell'epitelo respiratorio e a introdurvi il gene e non è tossico per le cellule respiratorie.
Un contributo significativo per comprendere i problemi di un vettore tradizionale, l'Adenovirus, si è avuto dallo studio di A. Tamanini (progetto 4/2004), che ha individuato il punto di partenza per l'induzione di risposte infiammatorie indesiderate da parte di tale vettore, offrendo così elementi utili per disegnare in futuro nuovi vettori.

Casavola *Osculati* *Ascenzioni* *Conese* *Tamanini* *Galietta* *Colombatti* *Gambari* *Golini*

3. Terapie farmacologiche del difetto di base

In quest'area si concentrano studi mirati ad individuare molecole utilizzabili come farmaci per correggere il difetto di base: in sostanza, recuperare la sintesi mancata o interrotta della proteina CFTR oppure potenziare l'azione di una proteina debole oppure ancora attivare meccanismi di compenso alla funzione difettosa attraverso altre proteine e canali, a seconda delle mutazioni interessate.
Il risultato di maggior rilievo in quest'area è certamente quello ottenuto dal progetto 3/2003 di L. Galietta, che ha passato al setaccio, con una tecnica robotizzata, numerosi composti chimici già conosciuti o già utilizzati come farmaci in altre patologie. E' stata individuata una famiglia di farmaci, largamente impiegati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (le 1,4-di-idropiridine, con funzione "calcio-antagonista"), capaci di potenziare l'azione del canale CFTR già presente sulla membrana cellulare ma difettoso in causa di alcune mutazioni. Questo risultato rappresenta un punto importante di partenza per sviluppare molecole analoghe ma con azione più specifica sul canale CFTR.

4. Microbiologia e infezione

Afferiscono a quest'area gli studi finalizzati a meglio conoscere come vivono, si riproducono ed aggrediscono l'ospite i batteri abitualmente implicati nelle infezioni respiratorie del malato FC. Vi sono inclusi anche studi mirati ad identificare più correttamente le diverse specie batteriche, nonché a riconoscere i meccanismi con cui i batteri diventano resistenti agli antibiotici. Lo scopo ultimo di tali studi è quello di individuare nuovi trattamenti atti a controllare e a contrastare più efficacemente le infezioni batteriche.
Tra i risultati più significativi dei 6 progetti inclusi in quest'area, segnaliamo la messa a punto di un metodo semplificato ed efficiente per isolare e riconoscere le diverse specie di B. cepacia, cui si attribuisce diversa capacità patogena nei confronti del malato FC (progetto 9/2003 di R. Fani).
Di rilievo i risultati relativi alla comprensione del sistema cosiddetto "quorum sensing" con cui i batteri si aggregano in colonie e si difendono contro le difese dell'ospite e contro gli antibiotici: in particolare lo studio di V. Venturi (progetto 10/2003) si è cimentato con il batterio B. cepacia. I risultati dovrebbero consentire in prospettiva di mettere a punto trattamenti capaci di inibire il "quorum sensing", una via nuova per combattere i batteri infettanti.
Importanti sono anche le conoscenze sviluppate dal progetto 11/2004 di A. Bevivino. Lo studio ha permesso di stabilire che una specie di Burkholderia cepacia (B. cenocepacia), responsabile di importanti infezioni respiratorie nel malato FC ma molto diffusa nell'ambiente naturale, presenta anche in alcuni ceppi isolati da tale ambiente caratteristiche di virulenza e di patogenicità, anche se in misura minore rispetto ai ceppi isolati dal tratto respiratorio di malati infetti. Rimane da valutare cosa succede quando questi ceppi interagiscono con l'altra specie batterica molto comune nel malato FC, la Pseudomonas aeruginosa.
Ricchi di implicazioni pratiche sono i risultati ottenuti dallo studio di G. Taccetti (progetto 18/2004), che ha valutato gli effetti del trattamento antibatterico contro la Pseudomonas aeruginosa (responsabile di infezione respiratoria cronica in FC) alla sua prima comparsa nel malato FC. Il trattamento precoce è in grado di eradicare il batterio nell'81% dei casi. Nel 51% di questi il batterio ricompare dopo un periodo medio di 30 mesi, ma si tratta nella maggioranza dei casi di un ceppo nuovo e non della permanenza del ceppo originale. Inoltre i pazienti "eradicati" conservano una migliore funzione respiratoria e una maggiore sensibilità agli antibiotici rispetto a chi ha già una infezione cronica. Questo studio dà forza alla pratica di trattare precocemente la presenza di Ps. aeruginosa , anche in assenza di sintomi clinici.

5. Infiammazione

L'infiammazione polmonare, correlata all'infezione, è dominante nell'evoluzione della fibrosi cistica ed ha in questa malattia caratteristiche di esaltazione che la rendono alla lunga fortemente lesiva degli organi della respirazione. I progetti di quest'area sono mirati a meglio conoscere i meccanismi che stanno alla base del processo infiammatorio, per individuare in definitiva i trattamenti più adeguati per limitarlo. Segnaliamo in particolare lo studio di P. Melotti (progetto 3/2002), che ha saggiato l'attività di un antibiotico, l'azitromicina, largamente impiegato nella fibrosi cistica, riscontrando che il suo effetto benefico sulla malattia

Fani

Venturi

Bevivino

Riccardi

Taccetti

Melotti

Zegarra

Bazzoni

Raia

polmonare CF è legato in larga parte al suo effetto antinfiammatorio più che a quello antibatterico, dimostrando la sua capacità di ridurre la produzione di sostanze infiammatorie specifiche.
Merita anche evidenziare lo studio condotto da V. Raia (progetto 16/2004) su polipi nasali di pazienti FC. Il risultato più rilevante riguarda l'individuazione del ruolo di un enzima, chiamato "p38 MAP-chinasi" fortemente implicato nei processi infiammatori. L'interesse di questo studio è derivato anche dalla dimostrazione dell'effetto di controllo dell'infiammazione da parte di uno specifico inibitore di tale enzima , che potrebbe aprire la strada a farmaci capaci di contenere l'infiammazione attraverso questa inibizione enzimatica.

6. Malattia epatica

La compromissione del fegato è evento frequente nella FC ed è legato al ristagno di bile molto densa. Disponiamo molto limitatamente di mezzi per correggere tale difetto. Una nuova prospettiva viene suggerita dai risultati dello studio di M. Strazzabosco (progetto 11/2003), che ha riscontrato un effetto stimolante il flusso biliare, e quindi di fluidificazione della bile, da parte di un composto abitualmente impiegato nel trattamento del diabete non giovanile, la glibenclamide. Questa sostanza agisce con meccanismo indipendente da quello controllato dalla proteina CFTR. Questo risultato potrebbe aprire la strada verso un trattamento innovativo della complicanza epatica CF, ipotizzando che si possano individuare molecole analoghe con azione più specifica sul flusso biliare.

7. Epidemiologia clinica

L'epidemiologia clinica è una disciplina che consente di tracciare la storia di una malattia , delle sue complicanze, dei suoi esiti e dell'effetto dei provvedimenti messi in atto, attraverso l'analisi di vaste popolazioni di malati. Per la fibrosi cistica, sé rivelato strumento importante un database o registro nazionale che raccolga il maggior numero di dati genetici e clinici dei pazienti conosciuti e curati in Italia. Tale registro è in funzione sin dal 1988 ma ancora soffre di carenze nella qualità e compiutezza dei dati raccolti, che ha sinora limitato la produzione di analisi utili ad orientare le strategie assistenziali.
Per consentire un perfezionamento delle attività del registro la Fondazione FFC si è fatta carico del finanziamento di due progetti, coordinati da A. Bossi (progetto 12/2003 e progetto 19/2004). Con il primo si è costruito uno strumento informatico, disponibile in rete, in grado di fornire in maniera immediata ed agevole la maggior parte delle informazioni contenute nel registro a chi è autorizzato a fruirne. Con il secondo progetto si è creato un sistema di controllo di qualità dei dati raccolti, anche attraverso l'istituzione di un "data manager" mobile, con il compito di assistere i centri di cura nella raccolta dei dati stessi.
I due progetti hanno consentito un significativo passo avanti in una strategia di vasta collaborazione per la ricerca epidemiologica CF italiana. Tale strategia si arricchisce quest'anno anche del contributo di un lungo percorso formativo, organizzato dalla Fondazione FFC, orientato a creare conoscenze ed abilità epidemiologiche in un gruppo di medici, rappresentativi di quasi tutti i centri italiani FC.

8. Genetica molecolare con applicazioni diagnostiche

Quest'area comprende studi rivolti a meglio caratterizzare l'assetto genetico dei malati FC, anche perfezionando tecniche applicabili nella diagnostica genetica corrente, che non riesce ancora a identificare tutte le mutazioni del gene CFTR implicate nello stato di malattia e nello stato di portatore sano.
C'è la possibilità che le anomalie di corretta sintesi della proteina CFTR possano essere in parte ricondotte a variazioni nel DNA genico che alterano il trasferimento delle sue porzioni codificanti al suoRNA messaggero, mediatore della sintesi di proteina (processo chiamato "splicing"). E' il problema affrontato nello studio di F. Pagani (progetto 5/2003). Lo studio ha provato che alcune delle mutazioni o varianti cosiddette "sinonime" sono in grado di escludere porzioni di DNA genico dal corrispondente mRNA , con ciò consentendo una limitata sintesi di CFTR normale. Questo lascerebbe intendere che una corretta definizione diagnostica genetica dovrebbe in prospettiva includere anche questo tipo di indagine. Lo "splicing" peraltro avviene anche per l'intervento di alcuni fattori: tra questi lo studio ha identificato una proteina (TDP43), la cui riduzione con mezzi terapeutici potrebbe correggere il difetto di splicing.
Da evidenziare anche i risultati ottenuti in un ampio studio collaborativo (M.C. Rosatelli, progetto 8/2004) condotto su 224 pazienti, in cui almeno una delle mutazioni

Bossi

Strazzabosco

Pagani

Pignatti

Piazza

Rosatelli

Novelli

Lupo

Strom

CFTR non era stata identificata attraverso le indagini genetiche correnti. Con indagini innovative di II e III livello questo studio è riuscito ad identificare gran parte delle mutazioni ignorate, individuando anche alcune mutazioni nuove. Un tale approccio potrebbe un domani essere esteso ad altri laboratori per testare pazienti non caratterizzati dai test correnti, che mediamente riconoscono in Italia solo il 75% delle mutazioni possibili.
Lo studio di PF. Pignatti (progetto 6/2003) ha analizzato uno speciale "polimorfismo" (variante non patogena del DNA genico), denominato M470V, che ha due possibili forme, M o V. Lo studio ha documentato che la variante M è strettamente associata alla presenza di una mutazione CFTR e viene suggerito l'impiego di tale semplice analisi come predittiva del rischio di mutazione CFTR. Quando la variante è M in quel cromosoma vi è un rischio 1/11 che vi sia una mutazione CFTR, mentre se è presente la variante V il rischio è solo di 1/43.
Esiste una diversità di frequenza delle mutazioni CFTR tra le regioni italiane. Uno studio di A. Piazza (progetto 7/2004) ha costruito la mappa delle mutazioni presenti in Italia descrivendone la distribuzione regione per regione, fornendo così un'informazione utile per i centri e i laboratori al fine di orientare la ricerca di mutazioni per il singolo paziente con riferimento alla specifica regione. Questo studio ha potuto anche ricostruire, in base alla distribuzione regionale, una specie di storia dell'origine delle diverse mutazioni, collegandole anche alla migrazione tra i diversi paesi europei.

9. Geni modificatori e forme atipiche

Si ritiene oggi che la grande variabilità tra caso e caso di manifestazioni cliniche di FC non dipenda solo dalle diverse mutazioni del gene fondamentale, il CFTR, ma in parte anche da variazioni nell'ambito di altri geni che possono influenzare l'espressione di malattia nel singolo caso.
Il problema è stato affrontato nello studio di G. Novelli (progetto 4/2003) esaminando le possibili varianti di geni che potrebbero avere influenza su alcuni aspetti della malattia, in particolare l'infiammazione polmonare. Lo studio ha carattere preliminare ma già fa emergere che alcuni geni, diversi dal CFTR, sono associati con alcune loro varianti a espressioni diverse di malattia.
Lo studio di R. Strom (progetto 9/2004) ha invece affrontato il problema delle forme cosiddette "atipiche" di CF (neonati con tripsina elevata persistente e diagnosi incerta, maschi infertili per mancanza di dotti deferenti o per iperviscosità spermatica), esaminando nel DNA del gene CFTR non solo mutazioni classiche o rare ma anche varianti del DNA di significato patologico ancora sconosciuto. Lo studio ha carattere preliminare ma già si è evidenziato nei pazienti esaminati un'alta frequenza di varianti genomiche con significato funzionale da definire.

Notizie dalla letteratura scientifica

Soluzione salina ipertonica aerosol: evidenze di efficacia terapeutica in FC

Due studi pubblicati recentemente su una prestigiosa rivista internazionale offrono un contributo alle conoscenze sulla cascata di eventi, che sono alla base della malattia polmonare1, 2. L'ipotesi prevalente per spiegare l'instaurarsi e la cronicità della malattia polmonare è la seguente: l'anomalia della proteina-canale (proteina CFTR) implica uno scambio anomalo di cloro e sodio attraverso la membrana apicale delle cellule che rivestono i bronchi. Ne deriva un trasporto anomalo di acqua ed una riduzione del livello di fluido che riveste le cellule bronchiali (airway surface fluid: ASF), nel quale si muovono ritmicamente le cilia bronchiali e sul quale scorre il muco bronchiale. Un efficiente movimento delle cilia ed il conseguente spostamento del muco (clearance muco-ciliare) rappresentano un importante meccanismo di difesa del sistema respiratorio, contribuendo a rimuovere germi ed inquinanti che penetrano con l'aria inspirata. Una riduzione di ASF comporterebbe perciò un

difetto di clearance muco-ciliare, cioè nella rimozione del muco bronchiale, che a sua volta contribuisce all'infezione da parte di batteri, alla loro persistenza e all'ostruzione bronchiale. Tutto ciò favorisce l'infiammazione: il perpetuarsi ed il reciproco rinforzarsi di infezione e infiammazione sono responsabili del danno polmonare.

Da tempo i ricercatori tentano di identificare farmaci che migliorino/normalizzino la clearance muco-ciliare. L'rhDNase (Pulmozyme®) è utilizzato correntemente nella pratica clinica: infatti molti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco, che agisce riducendo la viscosità del muco, rendendolo più fluido e scorrevole3. Sono in studio farmaci che, normalizzando lo scambio di cloro e sodio attraverso la membrana delle cellule dell'epitelio respiratorio, contribuiscano ad aumentare il livello di ASF. Uno di questi è l'amiloride, un diuretico che bloccando la "pompa" del sodio aumenta ASF. L'effetto di questo farmaco è però modesto e di breve durata ed i ricercatori stanno valutando la sua associazione con altri farmaci. Anche una concentrazione elevata di alcune sostanze nell'ASF, come il sale o uno zucchero come il mannitolo, può richiamare acqua e perciò aumentare il livello di ASF. Precedenti studi clinici eseguiti su piccola casistica e di breve durata hanno già dimostrato che l'inalazione di una soluzione di sale molto concentrata, cosiddetta ipertonica (al 5-7% rispetto allo 0.9%, che caratterizza la soluzione salina fisiologica), può migliorare la clearance muco-ciliare e la funzione polmonare4. Poiché la soluzione salina ipertonica (SI) può avere un effetto irritante sui bronchi, ostruendoli e provocando tosse, per il suo impiego essa deve essere preceduta dall'inalazione di un broncodilatatore4.

È possibile studiare "in vivo" la clearance muco-ciliare facendo inalare ai soggetti dei radioisotopi e poi misurando dopo un'ora e dopo 24 ore il loro allontanamento dal polmone. Lo studio di Donaldson ha dimostrato che la clearance muco-ciliare migliorava in 24 pazienti con fibrosi cistica dopo l'inalazione quattro volte al dì di SI2. Gli stessi autori hanno dimostrato "in vitro" che un aumento della concentrazione di soluti nell'ASF ne aumentava lo spessore e che ciò era conseguente ad un trasporto di acqua attraverso la membrana apicale delle cellule2.

Lo studio di Elkins ha confrontato il trattamento con SI al 7%, inalata due volte al giorno, con il trattamento di controllo, eseguito con soluzione salina fisiologica (SF), durante un periodo di 48 settimane1. Due gruppi di 82 ed 80 pazienti con fibrosi cistica sono stati assegnati a caso rispettivamente al trattamento con SI e SF. Il trattamento con SI non ha modificato l'andamento della funzione polmonare durante le 48 settimane, analogamente all'inalazione di SF. Occorre sottolineare che questo aspetto era ritenuto dagli sperimentatori quello più rilevante per dimostrare l'efficacia di SI. Un parametro della spirometria, il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1), era significativamente maggiore nel gruppo trattato con SI rispetto al controllo, ma questa differenza era mediamente modesta (circa 70 mL) e di scarso significato clinico. Un modesto effetto sul FEV1 ha caratterizzato anche gli studi con il Pulmozyme®3. Questo studio australiano ha invece dimostrato i benefici più significativi dell'inalazione regolare di SI su altri aspetti: una riduzione significativa e di circa il 50% nel numero di esacerbazioni che richiedevano un trattamento antibiotico per via endovenosa, una riduzione significativa dei giorni in cui veniva somministrato un qualsiasi antibiotico per sintomi di esacerbazione e dei giorni di assenza da scuola o dal lavoro rispetto ai pazienti che inalavano SF. Non vi erano differenze significative tra i due trattamenti nel numero di ospedalizzazioni, nella concentrazione di Pseudomonas aeruginosa nello sputo, nell'incidenza di acquisizione di germi, nella concentrazione di sostanze dell'infiammazione (interleuchine 6, 8 e 10 e tumor necrosis factor) nello sputo. Questi ultimi risultati sarebbero a favore di una "sicurezza" della SI; c'è peraltro da rilevare che tosse e costrizione al torace avvenivano più frequentemente in chi assumeva SI ed il 7% dei pazienti trattati aveva interrotto definitivamente la ricerca per questa ragione.

È importante sottolineare altri due aspetti dello studio di Elkins. Il campione di pazienti in studio aveva una malattia polmonare di grado lieve: il valore medio del FEV1 era circa al 75% rispetto al predetto, l'età media era di circa 18 anni. Inoltre, pur essendo il 78% dei pazienti colonizzato da Pseudomonas aeruginosa, solo il 15-20% dei pazienti assumeva antibiotico per via aerosolica, quasi nessuno assumeva azitromicina ed un terzo dei pazienti assumeva Pulmozyme®. La strategia di cura è abbastanza diversa in Italia, dove vi è un uso più diffuso di antibiotici per via aerosolica e di azitromicina.

Le conclusioni dello studio di Elkins sono valide per pazienti con le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio australiano e non possono essere "trasferite" a pazienti in età pediatrica o a pazienti con malattia polmonare più impegnativa. SI è stata utilizzata come trattamento aggiuntivo e non alternativo ad altri farmaci. Sono necessari altri studi comparativi per identificare il preciso ruolo della SI.

In conclusione, i risultati ottenuti in questi due studi confermano il ruolo dell'ASF nella clearance muco-ciliare e che è possibile una modulazione farmacologia di questo aspetto. I risultati ottenuti, modesti sulla funzione polmonare, suggeriscono che altri fattori giocano un ruolo importante nell'evoluzione della pneumopatia. Molto resta ancora da conoscere intorno al profilo di sicurezza e di efficacia dell'inalazione di SI. Per quanto riguarda la pratica clinica, credo che occorra tener anche conto del numero elevato di farmaci che i pazienti inalano ogni giorno e del tempo dedicato ad altre pratiche terapeutiche: questo dispendioso impegno quotidiano contribuisce a ridurre l'aderenza alla terapia. In ragione di tutte le considerazioni fatte, penso sia utile proporre l'impiego di questo farmaco nei pazienti, nei quali vi sono evidenze cliniche (ascoltazione del torace indicativa di difetto di mobilizzazione del muco bronchiale, espettorazione difficile di muco vischioso) ed anatomiche (evidenti segni di impatto mucoide endobronchiale alla radiografia e/o TAC del torace) di difficoltà nella clearance del muco bronchiale con il trattamento in atto. Prima di avviare il trattamento con SI occorre assicurarsi che non abbia effetto "broncoirritante": è sufficiente misurare la spirometria dopo l'inalazione di SI, preceduta dalla somministrazione di un broncodilatatore. Durante il trattamento occorre monitorare la presenza di tosse, senso di costrizione al torace o di "broncoostruzione". Considerando la categoria di pazienti sopra indicati, SI potrebbe essere considerato come una alternativa o una terapia aggiuntiva al Pulmozyme". Non bisogna poi dimenticare che l'inalazione di SI rappresenta solo un aspetto della rimozione di muco bronchiale: per tale ragione è indispensabile valorizzare e discutere con il fisioterapista anche sull'efficacia delle tecniche di fisioterapia utilizzate e sulla loro modulazione (numero e durata delle sedute), che rappresentano una parte importante del trattamento.

Dr. Cesare Braggion
(Centro Fibrosi Cistica di Verona)

1. Elkins MR et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354:229-40

Come varia il numero di malati con diabete FC prima e dopo il trapianto di polmone

Circa il 15% degli adulti FC con insufficienza pancreatica presenta anche diabete FC. Il trapianto di polmone è una possibilità nelle situazioni in cui la malattia FC è in fase molto avanzata e non ci sono altre prospettive. Gli autori di questa ricerca, svolta presso l'Università di Filadelfia, hanno ipotizzato che i casi di diabete FC aumentino dopo il trapianto (1).

Hanno incluso nello studio i malati FC sottoposti a trapianto polmonare presso il Centro di Toronto nel periodo Marzo 1988-Marzo 2002. In questo periodo sono stati trapiantati 86 malati: 77 di questi avevano insufficienza pancreatica e sono stati inclusi nella ricerca. La loro età media era di 29 anni, 46 su 77 (59%) erano maschi. Dopo il trapianto il tempo d'osservazione è stato in media di 3.3 anni (da un minimo di 1 anno a 7 anni).

Prima del trapianto presentavano diabete 22 malati su 77 (il 28.6%), dopo il trapianto 46 su 77 (la percentuale è salita al 49.4%), quindi 16 casi in più.
A che distanza di tempo dal trapianto è comparso il diabete in questi nuovi casi?
Il range (espresso in giorni) è molto ampio: si va da 13 giorni dopo a 4342 giorni dopo; comunque 80 giorni dopo il trapianto la metà di tutti i nuovi casi presentava già segni di diabete.

I dati sono certamente tali da far riflettere: poiché prima del trapianto i malati senza diabete erano 55 e dopo il trapianto fra questi vi sono stati 16 nuovi casi,
se ne deduce che dopo il trapianto c'è stato un aumento di circa il 30% dei casi di diabete;
e inoltre che, sia che ci fosse già prima, sia che sia comparso dopo, nello spazio di 3 anni dal

trapianto circa il 49% dei trapiantati presentava diabete FC. La responsabilità di una prevalenza così elevata di diabete è dovuta a vari fattori, fra cui un posto di rilievo ha la terapia cortisonica che il trapiantato deve assumere per contrastare il pericolo del rigetto del polmone. Certamente nel bilancio costi benefici del trapianto, il beneficio del successo del trapianto non ha confronto con il rischio della comparsa del diabete; inoltre il diabete è una complicanza della malattia FC che è più frequente semplicemente con il passare dell'età, per la trasformazione della parte endocrina del pancreas (le insule) in tessuto fibroso non più funzionante, indipendentemente da fattori scatenanti o eventi cardine come quello del trapianto polmonare. Ma il dato è da tenere presente a livello d'informazioni da trasmettere al malato e nel piano generale dell'organizzazione delle cure.

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

1) Hadjiliadis D, Madill J et all "Incidence and prevalence of diabete mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation."
Clin Transplant 2005 Dec; 19(6): 773-8

Identificate nel gene CFTR nuove mutazioni da riarrangiamento genomico

Del gene CFTR si conoscono ormai più di 1400 mutazioni: ma non sono ancora tutte quelle esistenti e una quota, più o meno ampia a seconda delle popolazioni, rimane ancora da identificare. Il problema è che talora anche applicando le analisi più sofisticate queste mutazioni sconosciute non si trovano. La maggior parte delle mutazioni conosciute consiste in alterazioni molto piccole della sequenza del DNA del gene CFTR (tipica la DF 508 in cui vi è la delezione di sole tre basi della sequenza del DNA). Attraverso un nuovo test detto QMPSF si stanno ora identificando un numero crescente di mutazioni che sono invece costituite da "grossi riarrangiamenti" del gene: si tratta di alterazioni che interessano tratti più estesi della sequenza del DNA. Un tratto anche di notevole lunghezza (centinaia di basi) può essere cancellato (deleto) e i due segmenti, uno a monte e uno a valle della delezione, ricongiunti tra loro (per questo si dice che avviene un riarrangiamento);
a volte in corrispondenza della giunzione può essere inserita una sequenza di basi del tutto nuova; in rari casi è l'intero gene ad essere deleto oppure "duplicato".

I ricercatori si stanno attivamente occupando di queste mutazioni, che sono segnalate in numero sempre maggiore, attraverso ricerche condotte in collaborazione tra vari centri.(1). E' interessante notare che vengono identificate in soggetti di varia origine etnica, europei come africani americani (2). Si ritiene che esse rappresentino circa un quarto di tutte le mutazioni ancora sconosciute e quando tutte fossero state identificate il vantaggio sarebbe notevole anche ai fini dell'allestimento di test di screening dei portatori del gene CFTR nella popolazione generale.

Per quanto riguarda invece le implicazioni nel soggetto singolo, in cui viene identificata una mutazione da riarrangiamento genomico, c'è da dire che le conseguenze funzionali di questo tipo di mutazioni sono ancora oggetto di studio.
In altre parole non si sa ancora bene che tipo di difetto della proteina CFTR esse comportino, ma si arriverà a saperlo ed è questo ciò che meglio si correlerebbe con l'entità delle manifestazioni della malattia.Si può ipotizzare che in diversi casi ci sia un'interferenza rilevante con i processi attraverso cui il gene arriva a produrre la proteina ("trascrizione" e "traduzione") e quindi il risultato finale sia un'assenza della proteina stessa. Per avere informazioni a livello clinico bisogna attendere di avere raggruppamenti più numerosi di malati con lo stesso genotipo. Finora si può dire solo che quando il genotipo di un soggetto è risultato composto da una mutazione da riarrangiamento genomico in accompagnamento ad una mutazione FC classica,
il "fenotipo" (=sintomi di malattia) era quello di una forma completa di FC, con manifestazioni respiratorie e intestinali. L'identificazione della mutazione è invece d'importanza fondamentale ai fini della realizzazione della diagnosi prenatale nelle coppie che hanno un bambino FC con genotipo in precedenza non completamente dia-

gnosticato; così pure per il riconoscimento dei portatori nell'ambito degli altri componenti della famiglia.

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

1) Ferec C, Casals T et all "Gross genomic rearrangements involving deletions in the CFTR gene: characterization of six new events from a large cohort of hitherto unidentified cystic fibrosis chromosomes and meta-analysis of the underlying mechanisms". Eur J Hum Genet 2006 Feb 22. Epub ahead of print, PMID: 16493442

2) Hantash FM, Redman JB et all "Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene : clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening ". Hum Genet 2006 Mar; 119 (1-2):126-36. Epub 2005 Dec17

Dire o non dire della malattia: differenze nel comportamento dei genitori e degli adulti affetti da malattie genetiche

Oggi si parla molto di tutela della privacy e di confidenzialità delle informazioni di tipo medico. Se ne parla sotto il profilo etico e giuridico. Ma sono pochi gli studi che hanno raccolto le esperienze e le opinioni dei malati che vivono direttamente questo problema in vari contesti: nell'ambito del lavoro, nella famiglia, in campo assicurativo.
Inoltre non sappiamo se ci siano delle differenze tra come vivono il problema i malati in età adulta e i genitori di malati ancora bambini. Per questo sono interessanti i risultati di questa ricerca condotta a Baltimora, USA (1).

Sono stati intervistati un totale di 296 persone: adulti con fibrosi cistica o anemia falciforme o diabete (non secondario a FC) e genitori di bambini con queste malattie. Oggetto delle domande: le esperienze, i desideri, le opinioni circa la diffusione di informazioni sulla malattia che li riguardava. I risultati delle interviste indicano che il comportamento dei genitori è molto diverso da quello degli adulti malati: i genitori parlano della malattia più dei malati adulti, non si sentono "costretti" a farlo, quando lo hanno fatto dicono di non essersene in seguito pentiti, nell'ambiente di lavoro nessuno chiede loro niente.
Gli adulti con la malattia invece sono molto più preoccupati circa il fatto di parlarne agli altri: prevale fra di loro il timore che questo comporti la possibilità di essere discriminati, si sentono nello stesso tempo molto "costretti " dai loro familiari a farlo.

Una prima considerazione: come si può comporre il comportamento dei genitori con quello degli adulti? I bambini di oggi contesteranno un domani ai genitori di aver parlato un po' troppo? O le cose sono destinate a cambiare in modo tale che gli adulti di domani abbiano meno timori?

Seconda considerazione: il comportamento degli adulti malati di questa ricerca, adulti che preferirebbero "non dire", è in contrasto con l'ipotesi che nei paesi in cui la FC è più conosciuta e in cui adulti FC spesso compaiono con un ruolo di notevole esposizione (nei siti web, in eventi pubblici, nelle iniziative sociali per raccolta fondi), parlare della propria malattia FC sia più facile che in Italia. In Italia il problema esiste ed è rilevante: ne è esempio il fatto che la Fondazione FFC ha trovato due testimonial di sesso femminile per la sua campagna di divulgazione, ma non ha trovato nessun adulto maschio disposto alla diffusione di sue immagini e notizie.
I risultati di questa ricerca indicano che il problema è complesso ed esiste a tutte le latitudini.

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

1) Johnson S, Kass NE, Natowicz M "Disclosure of personal medical information: differences among parents and affected adults for genetic and non genetic conditions". Genet Test 2005; 9 (3):269-80

Dr. Graziella Borgo

Dr. Cesare Braggion

www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it

Domande e risposte dal sito FFC

Dopo un figlio malato, il desiderio di un altro figlio, purchè sano.

Quando quel maledetto giorno abbiamo saputo che la nostra bambina aveva la FC avremmo voluto morire, ora sono passati 15 mesi, fortunatamente sta bene ed è una bambina felice e serena. Il nostro sogno sarebbe di avere un altro figlio ma la paura è tanta, non potremmo sopportare sia fisicamente che psicologicamente di mettere al mondo un altro bambino malato ma sarebbe altrettanto drammatico decidere di abortire. Vi chiedo perciò se mi sapete indicare dove posso rivolgermi per farmi aiutare ad avere un bambino sano.

Alessandra

Il problema generale posto da questa domanda è descritto nei termini della sua drammaticità e riguarda molte coppie che hanno già un figlio con FC e ne desiderano un altro, purchè sia sano. Le probabilità che sia sano sono del 75% ad ogni gravidanza (50% di probabilità: sano e portatore del gene FC; 25% di probabilità: sano e non portatore).Vi è invece un 25% di probabilità che sia malato di FC.
Quali sono le strade percorribili per averlo sano?

Una è quella della **diagnosi prenatale**: il test genetico per sapere se c'è la malattia viene fatto dopo che la gravidanza è avviata, in tempi molto precoci (villocentesi e analisi genetica in decima settimana di gravidanza). La risposta del test è data al massimo nel giro di una settimana e, se non ci sono convinzioni personali contrarie all'aborto, è possibile interrompere la gravidanza entro il terzo mese dal suo avvio (=entro la dodicesima settimana).

L'altra è quella della **diagnosi genetica pre-impianto**. Nel sito www.fibrosicisticaricerca.it nella rubrica "Documenti informativi" si trova la pagina **"Diagnosi Genetica Preimpianto"**: vi sono contenute le informazioni più importanti relative ad ogni fase di questa procedura, compresi i rischi e il tasso di successo per ogni ciclo.
Un ciclo per Diagnosi Genetica Preimpianto consiste nelle seguenti fasi:
1) consultazioni preliminari
2) valutazione di fattibilità
3) induzione dell'ovulazione e prelievo d'ovociti nella donna
4) fertilizzazione in vitro degli ovociti con gli spermatozoi
5) cultura e biopsia degli embrioni (in genere quando sono allo stadio di 8 cellule, cioè tre giorni dopo la fertilizzazione)
6) diagnosi genetica delle cellule embrionarie prelevate
7) trasferimento in utero degli embrioni non affetti
8) follow-up della gravidanza (comprendente villocentesi per conferma del risultato della diagnosi genetica fatta prima dell'impianto).

Con la diagnosi pre-impianto, alla donna viene risparmiato l'avvio di una gravidanza "provvisoria" e l'esperienza dell'aborto, come scelta successiva ad una diagnosi di FC. E' opportuno però riflettere su tutti gli aspetti della procedura, per chiedersi se sono personalmente accettabili.
Ne citiamo alcuni:
- Bisogna ricorrere alla procreazione medicalmente assistita. Questo significa che la fecondazione avviene in provetta, mettendo a contatto ovocita e spermatozoi: s'intrapprende un percorso complesso, in cui la procreazione non avviene più in maniera naturale, ma è fortemente medicalizzata.
- Alla fine di questo percorso, il successo (= "il bambino in braccio") non è assicurato: dipende da molti fattori, compresa l'età della donna e pertanto si parla di una "probabilità di successo" che è mediamente intorno al 30% per ogni ciclo (ci sono delle tecniche in rapida evoluzione che probabilmente possono fornire probabilità più elevate).
- La fecondazione in provetta porta alla "produzione" di un certo numero di embrioni da sottoporre alla diagnosi genetica; quelli che non sono utilizzati per l'impianto sono congelati e la decisione sul loro destino spetta alla coppia (c'è la possibilità di recuperarli per tentativi successivi).
- Poiché non tutti gli embrioni trasferiti in utero progrediscono nel loro sviluppo, l'orientamento che prevale attualmente è di tentare l'impianto di almeno un paio di essi, per ottenere almeno una gravidanza. Questo, per converso, comporta anche il rischio che la gravidanza sia gemellare.
La ricerca si sta muovendo nella direzione di trasferire in utero possibilmente un singolo embrione perchè dia origine ad una singola gravidanza.

Prima di prendere decisioni consigliamo alle coppie interessate di parlare con un genetista competente in tema di fibrosi cistica e diagnosi genetica preimpianto: ne segnaliamo due (uno nel **Nord-Italia**: dr. Faustina Lalatta, Servizio di Consulenza Genetica-Istituti Clinici di Perfezionamento-Milano, tel 02/57992321; e uno nel **Sud Italia**: dr. Luciana Iapichino, Servizio di Consulenza Genetica, Centro Fibrosi Cistica-Ospedale G.Di Cristina-Palermo, tel 091/6666074), perché conosciamo direttamente la loro esperienza, invitando comunque a raccogliere segnalazioni di altri che certamente vi saranno, o cercando altri centri di consulenza genetica sul sito della Società di Genetica Umana (sigu.univr.it).
E' possibile anche consultare il sito dell'ESHRE, European Society Human Reproduction and Embriology, che è: www.eshre.com. E' la Società scientifica europea che raccoglie un grande numero di esperti in questo campo e valuta dati sull'accuratezza e sicurezza delle varie tecniche di cui oggi la medicina riproduttiva dispone. In questo sito, cliccando su "Special Interest Groups", si va su "Reproductive Genetics" e quindi su "PGD

(Preimplantation Genetic Diagnosis) Consortium": all'interno di questa pagina è disponibile l'elenco dei Centri che in Europea e altrove eseguono la diagnosi genetica preimpianto.

In Italia attualmente non è possibile per le coppie di portatori del gene della fibrosi cistica accedere a questa tecnica: la legge 40/2004, che regola la procreazione medicalmente assistita, indica che solo le coppie infertili possono ricorrere alla fecondazione in provetta. Indica anche che gli embrioni derivanti dalla fecondazione in provetta (fino ad un massimo di tre) devono essere tutti trasferiti nell'utero della donna (rendendo in questo modo inutile un'eventuale diagnosi genetica di malattie come la FC). Altre informazioni su questa legge sono disponibili sul sito www.fibrosicisticaricerca.it nella sezione **"Commenti di esperti"** nella pagina "Legge 40/2004: dopo il referendum".

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

L'aerosol di salina ipertonica può dare broncostruzione

Cari amici, chi scrive è un medico; mio figlio di ventuno anni, affetto da fibrosi cistica, con una pneumopatia senza infezione da Pseudomonas, (ma con infezione da Staphylococcus Aureus e recentemente da Haemophylus parainfluenzae), ha avuto da alcuni mesi un forte aumento dei sintomi respiratori con un'intensa tosse notturna; i parametri spirometrici sono buoni e una recente TAC polmonare ad alta risoluzione non ha mostrato lesioni polmonari focali, ma un atteggiamento bronchiectasico diffuso. Per il peggioramento clinico abbiamo provato gli aerosol di soluzione salina al 7%, con un apparecchio per Aerosol Pari Boy, come descritto sugli articoli citati, e con l'aggiunta di alcune gocce di Salbutamolo (come consigliatoci), ma dopo un giovamento iniziale mio figlio ha avuto forte irritazione bronchiale con un lieve spasmo, per cui abbiamo sospeso la terapia, ma vorremmo riprenderla. E' possibile riprendere con una concentrazione più bassa, magari 2 - 3%, e poi salire gradualmente al 7%?
Grazie per l'aiuto che ci potrete dare.

Giovanni

Le esperienze pubblicate si riferiscono alla salina al 5 o 7% (vedere anche domanda - risposta del 10.02.06 Aerosol di acqua salata ad alta concentrazione). Il rischio di "broncoostruzione" è noto (anche per concentrazioni inferiori di salina) e per tale ragione gli studi hanno proposto di far precedere all'inalazione dell'ipertonica salina la somministrazione di un broncodilatatore. Quest'ultimo farmaco va inalato 5-10 minuti prima: è preferibile lo spray dosato (200-300 microgrammi di salbutamolo, a cui si può associare anche un'altro broncodilatatore spray come l'ipratropio bromuro).
In alcuni pazienti anche il broncodilatatore non basta ad evitare l'effetto broncoirritante (il 7% dei pazienti dello studio australiano hanno dovuto interrompere lo studio).
Occorre pensare allora anche ad altri farmaci "mucolitici" (ad esempio l'rhDNase o Pulmozyme). Credo sia importante discutere con il medico ed il fisioterapista di tutti gli aspetti del trattamento mirato a rimuovere le secrezioni bronchiali (broncodilatazione, mucolisi, tecniche di drenaggio e tempi dedicati). Così come è importante rivalutare il trattamento della pneumopatia nel suo complesso: difficilmente un solo farmaco è vincente, ma ciò che incide sulla malattia polmonare è la combinazione di farmaci mirati a controllare l'infezione, l'infiammazione, anche con le terapie e le tecniche atte a promuovere la mobilizzazione delle secrezioni bronchiali.

Dr. Cesare Braggion
(Centro Fibrosi Cistica, Verona)

La sicurezza degli esami: una nonna vuol sapere

Mia nipote ha 3 mesi e solo da poco i medici hanno detto che è risultata positiva al test per la fibrosi cistica. In questo momento è ricoverata perchè ha avuto la bronchite e adesso la porteranno a Genova per fare alcuni esami. Vorrei sapere qualcosa di più, perché ci è crollato il mondo addosso. Oltre tutto ho altri 2 nipotini. Può essere che gli esami siano insicuri, essendo la bambina così piccola? Ho letto infatti che la malattia si sviluppa intorno ai 2 -3 anni. Grazie mille

Dolores

Rispondiamo a questa domanda facendo alcune supposizioni perché i quesiti non sono del tutto chiari.
Supponiamo che a scrivere sia una nonna, che ha una nipotina, e che questa nipotina stia per essere ricoverata perché si sospetta la fibrosi cistica. Poiché la nonna chiede se gli esami sono "insicuri", essendo così piccola, bisogna chiarire quali sono questi esami o meglio qual è oggi la procedura in base alla quale la FC può essere diagnosticata o esclusa fin dal primo mese di vita..
In molte regioni d'Italia tutti i neonati sono sottoposti, prima di essere dimessi dalla maternità, ad un test consistente nel prelievo di una goccia di sangue sulla quale è dosato un enzima, la tripsina. Se questa analisi dà valori alterati si procede in genere con una seconda analisi che è un test genetico (ricerca delle mutazioni del gene della fibrosi cistica). Le due analisi insieme prendono il nome di screening neonatale (= realizzato alla nascita) per fibrosi cistica.

Il risultato dello screening neonatale, in un limitato numero di casi, può "sbagliare". Si dice, infatti, che lo screening ha dei falsi positivi (= bambini in cui viene sospettata la FC, ma poi non viene confermata) e dei falsi negativi (bambini in cui la FC non è sospettata e in cui la diagnosi viene fatta solo più in là nel tempo, se presentano sintomi caratteristici della malattia). Su questo argomento ci sono altre risposte (Screening neonatale del 5.10.04, Screening neonatale: test della tripsina e analisi genetica del 2.11.05) nel sito www.fibrosicistica ricerca.it (Sezione "Domande e risposte").

Supponiamo che la nipotina sia risultata positiva allo screening neonatale. A questo punto la diagnosi non è definitiva. Per confermarla serve un altro test, che sbaglia pochissimo (e che non sappiamo se sia già stato eseguito o faccia parte di quelle analisi che la bimba dovrà fare durante il ricovero): il test del sudore. Questo è il test fondamentale per la diagnosi di FC e dà una risposta certa in quasi tutti i casi anche a tre mesi di vita;

www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it

può esserci qualche difficoltà a volte nei bambini molto piccoli nel raccogliere il sudore, ma si fanno più tentativi di stimolazione della sudorazione fino ad averne una quantità adeguata, in modo da ottenere dal test risultati sicuri.
Il test del sudore può dire se c'è o non c'è la fibrosi cistica anche in bambini che non hanno nessun sintomo, perché l'alterazione del sudore (contenente una quantità di sale maggiore del normale) è presente indipendentemente dall'età del soggetto e dalla presenza o assenza dei sintomi della malattia.
Per quanto riguarda poi l'età di comparsa dei sintomi stessi, bisogna sapere che è molto variabile, non è detto che siano i due-tre anni. In alcuni casi ci possono essere manifestazioni respiratorie e/o intestinali già nei primi giorni o nei primi mesi di vita, in altri solo più avanti nel tempo, non c'è un'epoca o un periodo caratteristico e prevedibile. Ed è molto importante sapere che l'entità dei sintomi e quindi il decorso della malattia può essere molto diverso da caso a caso, ci sono forme "benigne" e forme più severe, per le quali comunque le cure possono fare moltissimo.

E' importante infatti sapere che si punta molto sulla diagnosi in epoca neonatale o nei primi mesi di vita perché permette un inizio più precoce di una serie di misure che sono adattate alla situazione del bambino: possono essere semplici controlli o vere e proprie pratiche (aerosolterapia, fisioterapia, enzimi pancreatici se necessari) per prevenire la comparsa dei sintomi o per curarli. Numerose ricerche finora svolte hanno dimostrato che in questo modo aumenta per il bambino la probabilità di una vita e di un futuro di buona salute. Non siamo in grado di dire quante siano queste probabilità per il singolo bambino. Ma possiamo dire che scienziati e ricercatori di tutto il mondo si stanno occupando di questa malattia, per far sì che queste probabilità diventino quelle di qualsiasi altro bambino, e che i progressi ottenuti fino a questo punto della ricerca sono stati notevolissimi.

Per quanto riguarda la preoccupazione circa il rischio di fibrosi cistica negli altri due nipotini, non possiamo essere molto precisi perché non conosciamo alcuni dettagli importanti. Bisognerebbe sapere innanzitutto se sono stati anch'essi sottoposti alla nascita al test di screening per FC, lo stesso a cui è risultata positiva la bambina. Se così fosse c'è da dire che la possibilità che la malattia sfugga allo screening oggi si può considerare molto bassa (altre informazioni sull'argomento si possono trovare nella risposta del 24/01/2005 Screening neonatale: falsi negativi).
E bisognerebbe poi sapere se i due nipotini sono fratelli della bimba in cui è stata appena diagnosticata la FC o figli d'altri figli. Infatti, il rischio di fibrosi cistica cambia molto in relazione al grado di parentela con la bimba già diagnosticata. Per sapere se gli altri nipotini sono stati sottoposti a screening può rivolgersi all'ospedale presso cui sono nati.

Concludiamo le informazioni per questa nonna con una osservazione: anche i nonni hanno bisogno di sapere e anche per i nonni il fatto d'avere informazioni chiare può aiutare a fare chiarezza dentro di sé, a sentirsi meno smarriti e a sostenere meglio il proprio ruolo.
Per tutta una serie di ragioni, le nonne (e talora anche i nonni) sono figure fondamentali nella vita quotidiana delle famiglie italiane d'oggi. Soprattutto se in una famiglia ci sono bambini piccoli ed entrambi i genitori lavorano, il ruolo delle nonne diventa insostituibile e il loro coinvolgimento negli eventi della vita dei figli e dei nipoti è fortissimo. Si potrebbe dire che sono nonne in prima linea, come ci conferma questa nonna, una nonna che prende l'iniziativa di chiedere informazioni via Internet. La diagnosi è stata comunicata ai genitori, ma i nonni la vivono di riflesso sulla loro pelle; può capitare che proprio il fatto di non aver avuto informazioni dirette li renda ancora più preoccupati e li faccia sentire impotenti.
A questi nonni vanno date le informazioni indispensabili e va detto in aggiunta che anche semplicemente facendo i nonni possono fare tante cose. Prima di tutto possono "esserci" per i loro figli, i genitori del bambino malato; possono offrire ai figli l'equilibrio, il buon senso, la capacità di guardare al futuro che in genere hanno le persone di una certa età, cui la vita, con i suoi eventi ora buoni, ora cattivi, ha già insegnato tante cose; possono trasmettere fiducia nelle cure, nelle possibilità della medicina, della ricerca scientifica; sottolineare gli aspetti di salute e di normalità che ha sicuramente anche un bambino diagnosticato affetto da FC; non negare gli aspetti di malattia, ma "accoglierli" e integrarli assieme a quelli di salute (la crescita, il primo dente, i primi passi, le prime parole...) nella vita di tutti i giorni. E poi i nonni possono "esserci" per i loro nipoti, un "esserci" non in polemica o in contrasto, ma in sostegno alle cure consigliate dai medici, aiutando i nipoti ad accettarle come solo le nonne sanno far accettare ai nipoti qualcosa di profondamente sgradito, ma necessario.

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

Vasculite e fibrosi cistica

Ho trovato in vari articoli sulla fibrosi cistica che viene citata la vasculite come una possibile complicanza della malattia. Poichè una nostra nipote è affetta da vasculite ed ha avuto in passato disturbi di vario genere (che io non ricordo bene), mi sono chiesta se non potrebbe trattarsi di una forma di fibrosi cistica e non tanto una conseguenza di una tubercolosi non diagnosticata in passato, come alcuni medici hanno affermato.

Morena

La vasculite è una rara complicanza della fibrosi cistica. Essa interessa il 2-3% dei pazienti: benché possa presentarsi anche nell'età infantile, si manifesta prevalentemente nei pazienti di oltre 20 anni.
Abitualmente essi hanno una malattia polmonare avanzata sostenuta da Pseudomonas aeruginosa. La vasculite si presenta con una eruzione cutanea acuta di papule emorragiche (piccoli rilievi cutanei infiltrati da globuli rossi: si chiama anche "porpora"), localizzate solitamente nelle parte terminale delle gambe, intorno alle anche e sul dorso dei piedi. Può accompagnarsi a febbre, malessere, dolori articolari e muscolari. Questa infiammazione può talora interessare altri organi (articolazioni, reni, intestino ed altri ancora). Si tratta di una infiammazione, caratterizzata da infiltrazione di globuli bianchi neutrofili nella parete delle picco-

le vene, con stravaso di globuli rossi.

Non è chiara la causa di questa complicanza, che peraltro non è direttamente legata alla fibrosi cistica in sé quanto alla sua complicanza infettiva polmonare cronica. Si ritiene che siano in gioco degli anticorpi (denominati ANCA) contro il citoplasma (il contenuto cellulare extra-nucleo) dei globuli bianchi e dell'endotelio che ricopre internamente i vasi sanguigni(1). In particolare sarebbero importanti gli anticorpi specifici contro una speciale proteina del citoplasma, denominata BPI, che avrebbe un'azione protettiva nei confronti di alcune tossine batteriche(2). Gli stessi globuli bianchi verrebbero inibiti da questi anticorpi nella loro funzione difensiva contro i batteri ed alla lunga distrutti. Il cronicizzarsi dell'infezione ed il danno polmonare cronico in FC viene in parte attribuito anche al formarsi di questi "auto-anticorpi". A questo fenomeno possono contribuire anche alcuni farmaci.

La vasculite si può manifestare, oltre che nella fibrosi cistica, anche in altre malattie: in particolare, infezioni croniche (inclusa la tubercolosi), malattie del collageno, artriti reumatoidi, tumori di vario tipo, ma può insorgere anche indipendentemente dalla presenza di tali malattie (si parla di vasculite "idiopatica") (3). Pensare alla fibrosi cistica di fronte ad una vasculite isolata e senza la presenza di altre manifestazioni, specie polmonari, della fibrosi cistica sembrerebbe una ipotesi un pò tirata.

1. Finnegan MJ, et al. Vasculitis complicating cystic fibrosis. Q J Med 1989;72:609-621
2. Zhao MH, et al. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in patients with cystic fibrosis. QJM 1996;89:259-265
3. Lotti TM, et al Cutaneous necrotizing vasculitis. Relation to systemic disease. Adv Exp Med Biol 1999;455:115-125

Prof. Gianni Mastella
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

Staminali per la cura della fibrosi cistica: problema della compatibilità tra fratelli

Salve,
sono la madre di un bimbo di due anni affetto da fc. Dal momento che in un futuro non lontano vorrei avere un altro figlio avvalendomi della diagnosi preimpianto, mi piacerebbe sapere se ad oggi è possibile avere embrioni compatibili con un soggetto malato di fc (nel caso specifico il fratello) ed a cui possano donare in avvenire cellule staminali embrionali e/o adulte (le mesenchimali di cui parlano alcuni studi americani). Se così non fosse, desidererei sapere se esiste in qualche parte del mondo un centro studi che si è posto tale problema e sta lavorando ad un progetto che miri a stabilire dei canoni di compatibilità tra embrioni e soggetti affetti da fc. Sono a conoscenza dell'HLA matching che attualmente permette di selezionare embrioni compatibili e quindi possibili donatori di cellule staminali per la cura definitiva di alcune malattie ematiche. Tale tipo di selezione di embrioni sarebbe potenzialmente utile per il mio caso?
Cordiali saluti

Patrizia

Per sapere se c'è compatibilità fra ricevente e donatore bisogna analizzare un gruppo di geni chiamati HLA: ogni soggetto possiede un suo personale insieme di geni HLA che può essere molto diverso o molto simile a quelli di un altro. Se i geni HLA sono molto simili, fra ricevente e donatore ci sarà compatibilità, se sono diversi ci sarà il rigetto. Questi geni HLA vengono trasmessi dai genitori ai figli: se una coppia ha già un figlio e ne vuole un altro, ad ogni successiva gravidanza ha una possibilità su quattro che il nuovo figlio abbia una combinazione di geni HLA del tutto simile al fratello e possa quindi fare da donatore. La diagnosi genetica preimpianto per una coppia FC che volesse un secondo figlio non affetto da FC e con geni HLA compatibili con il figlio malato può consentire di selezionare gli embrioni, ottenuti attraverso fecondazione in vitro, rispetto a due distinte condizioni: il gene FC e i geni HLA.

In Italia, secondo la legge 40/2005 la coppia di portatori FC non può ricorrere alla fecondazione assistita e poi ad una eventuale diagnosi genetica preimpianto; inoltre non è possibile congelare embrioni e quindi non è possibile neanche congelare eventuali cellule staminali che dall'embrione fossero prelevate. Questo può essere realizzato nei Centri di diagnosi genetica preimpianto fuori d'Italia.
Per altre informazioni si può consultare l'articolo "Diagnosi Genetica Preimpianto" su questo sito, nella sezione "Documenti Informativi" e anche la risposta ad una domanda in data 02/02/05: Fecondazione assistita, diagnosi genetica preimpianto e legge 40.

Vi è un'altra fonte di cellule staminali che in Italia potrebbe essere utilizzata: cellule che possono essere prelevate e conservate, qualora fossero immunologicamente compatibili con quelle del fratello malato: sono le staminali del cordone ombelicale. Il problema d'avere staminali compatibili per un'eventuale terapia non riguarda solo la FC, ma anche altre malattie, in particolare alcune malattie del sangue (su base genetica come la talassemia, o tumorali come alcune forme di leucemia). Ci sono già stati numerosi casi di questi malati trattati con successo con staminali da cordone ombelicale1.

In Italia la prima grossa banca per la conservazione di cordoni ombelicali (Cordon Blood Bank) è stata fondata a Milano nel 1993. Nel 1995 è stato creato il GRACE (Gruppo per la raccolta e amplificazione delle cellule emopoietiche): è una rete internazionale che permette di trovare il donatore grazie ad un ricco archivio informatico collegato con i registri di donatori di midollo osseo o di cordone ombelicale di tutto il mondo. In Italia è molto attiva anche l'ADISCO (associazione donatrici italiane sangue cordone ombelicale). Sul sito Internet di questa (2) si può consultare una mappa dei centri presso cui è possibile fare la donazione o, come precisato dalla legge italiana, chiedere la conservazione a spese del servizio sanitario nazionale, qualora la donazione sia rivolta ad un fratello affetto da una malattia curabile con trapianto di cellule staminali.

Questo argomento sarà affrontato estesamente in un articolo del prossimo Notiziario della Fondazione FFC (Aprile 2006), in cui sarà riportata la ricerca condotta da un gruppo australiano coordinato dal prof. Williamson dell'Università di Melbourne. Questo gruppo si sta occupando di cellule staminali derivate da sangue di cordone

www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it

ombelicale, con l'obiettivo di ottenere che esse diano origine a cellule dell'epitelio respiratorio. Il presupposto razionale a questa via di ricerca è che il cordone ombelicale è ricchissimo di cellule staminali, ancora abbastanza immature da poter essere programmate ad evolversi in cellule respiratorie.

1) http://staminali.aduc.it
2) http://www.adisco.it

Dr. Graziella Borgo
(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

Antibiotici per eradicare la Pseudomonas alla prima comparsa: veramente utili e necessari?

Ho una bambina di quasi tre anni e dal 6 al 16 febbraio e' stata ricoverata presso un ospedale per effettuare un ciclo di 10 giorni di antibiotici per via endovenosa e ora stiamo facendo i primi 28 giorni di tobi per aerosol. Questo, perchè il 26 di gennaio abbiamo scoperto tramite il solito tampone di controllo la comparsa per la prima volta di Pseudomonas aeruginosa. Vi chiedo cortesemente se sia veramente necessario sottoporre bimbi così piccoli a questo tipo di terapia così' aggressiva. Mi chiedo: che successo avrà un tale trattamento? cioè, si riesce a sconfiggere il batterio o no? E per quanto possiamo stare tranquilli prima che lo Pseudomonas ricompaia?

Sonia

La domanda ripropone all'attenzione il fenomeno della prima colonizzazione da P. aeruginosa nei pazienti affetti da FC, nei suoi vari risvolti biologici, clinici e terapeutici.
P. aeruginosa è il principale patogeno in pazienti affetti da FC. Recenti dati documentano la presenza del germe nelle vie aeree nel 21% dei pazienti di età inferiore a un anno. La prevalenza della colonizzazione da parte del patogeno aumenta progressivamente, fino a raggiungere l'80% nei pazienti adulti. La presenza continuativa del germe nelle vie aeree, definita come colonizzazione cronica o infezione cronica, si associa a un progressivo danno della funzione polmonare, ed è in sostanza da considerare come un indice prognostico sfavorevole. Una volta che il patogeno ha colonizzato stabilmente le vie aeree, l'eradicazione non è più possibile. L'unica possibilità di "eradicazione" è dunque il trattamento antibiotico precoce, cioè al primo isolamento del germe dalle vie aeree. La tempestività del trattamento garantisce un successo terapeutico (= eradicazione, cioè scomparsa) nell'85% dei casi circa. Il trattamento antibiotico precoce può essere effettuato con varie modalità, riguardo alla scelta dei farmaci e alla loro durata di somministrazione. Si basa di solito su farmaci o associazioni di farmaci somministrati per os e/o per aerosol, più raramente per via endovenosa.

Cercando quindi di dare risposta sintetica alle domande:
- il ricorso alla terapia eradicante è giustificato: meglio cercare di eliminare il germe subito, anche in assenza di sintomi clinici. Una scelta attendistica, cioè il non trattare, significa sostanzialmente fare il gioco del germe

- Da questo tipo di trattamento ci si aspetta di riuscire a eradicare il germe nell'85% dei casi

- Relativamente al "periodo di tranquillità" prima che ricompaia P. aeruginosa, è difficile dare una risposta. Il lasso di tempo che intercorre fra l'eradicazione e la succesiva colonizzazione è ampiamente variabile ma, nelle poche esperienze riportate, la media sembra intorno ai due anni. Si possono però avere anche periodi più lunghi di libertà dal germe. Dopo l'eradicazione è consigliabile in ogni caso una sorveglianza microbiologica regolare e assidua del paziente, con colture dalle vie aeree eseguite con cadenza trimestrale. Solo in questo modo è possibile documentare la presenza del germe nelle vie aeree e iniziare in tempo il trattamento antibiotico. Nelle poche esperienze riportate, anche nei casi di successiva ri-colonizzazione, è possibile trattare nuovamente con successo il paziente, come se fosse la prima volta.

Riferimenti bibliografici:

- *Buzzetti R, Braggion C, Festini F, Mastella G, Salvatore D, Taccetti G. Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. Verona 2005 - Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica .*
- *Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Eur Respir J 2005; 26: 458-461*
- *Wood D, Smyth A. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 25: CD004197*

Dr Giovanni Taccetti
(Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Meyer, Firenze)

www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it www.fibrosicisticaricerca.it

Campagna di informazione e raccolta fondi 2006

E' in preparazione programma dettagliato delle iniziative organizzate nel 2006 dalla Fondazione FFC per diffondere informazione sulla fibrosi cistica e raccogliere fondi per la ricerca CF. Il programma verrà comunicato all'incontro delle Delegazioni e Gruppi di Sostegno FFC il 21 maggio prossimo. Al momento si può fornire un quadro di massima che si articola nelle seguenti aree:

- **IV Settimana della Ricerca Italiana CF**: 23-29 ottobre 2006
- **Campagna per la destinazione del cinque per mille** IRPEF alla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica – ONLUS (si chiude con il termine di presentazione della dichiarazione dei redditi il 31 maggio 2006).
- **Campagna SMS solidale** per la ricerca CF: dal 1 ottobre al 10 novembre 2006.
- **Programma "Adotta un progetto".** Dal 1 luglio 2006 saranno noti i nuovi progetti di ricerca selezionati e da adottare.
- **Creazione di nuove Delegazioni e nuovi Gruppi di Sostetgno FFC**
- **Chioschi di informazione e vendita gadgets nelle piazze** (ciclamini, CD musicali speciali, tazze magiche, calendari): gestiti da Delegazioni e Gruppi, specialmente durante la Festa della Mamma, nella Settimana di ottobre e nella campagna natalizia.
- **Eventi speciali in varie località**, organizzati dalle Delegazioni: Convegno Aziende sostenitrici a Prato, spettacoli musicali e teatrali, eventi scolastici, cene, mercatini, pesche, lotterie, etc

Hanno parlato di noi

nella stampa

Men'sHealth
Il Magazine maschile più letto nel mondo
Marzo 2006 Anno 7 numero 61
Ed. Mondatori – Rodale
Intervista a Matteo Marzotto

L'ARENA
Lunedì 20 febbraio 2006
Fibrosi, la ricerca viaggia in scooter

IL GIORNALE DI VICENZA
Venerdì 3 Febbraio 2006
Rinnovato l'impegno contro la fibrosi cistica

Inserto "SPECIALE PROVINCIA" Il giornale di Vicenza
Mercoledì 18 gennaio 2006
Finanziato un progetto di prevenzione per la fibrosi cistica, di Matteo Pieropan

MONDOLIBERO
1/15 marzo 2006
poster generale pagina intera

in TV

RAI 1
Trasmissione : Sabato, Domenica…"
21 gennaio 2006 ore 7,30
intervista alla Dott.ssa Graziella Borgo e a Claudia Rinaldi

TVA VICENZA
Trasmissione : Stai con noi
Mese di gennaio 2006
6 interviste in diretta della giornalista Adelina Puttin con i gruppi musicali di Musica e solidarietà

RAI 1
Trasmissione : Oltremoda
26 febbraio 2006. ore 23,45
Intervista a Matteo Marzotto da Katia Noventa

TELE CHIARA
28 marzo 2006
intervista a Carolina Cuniglio da Paola Sartori

RICERCA & AZIENDE
In onda 10/2 - 24/2 - 10/3 - 24/3 - 7/4 – 21/4 2006 su http://www.24oretv.ilsole24ore.com il canale economico-finanziario digitale del Sole 24 ORE.

Orari previsti
Primo passaggio il venerdì: 13,00
Repliche: 17,30 - 22,30 - 24,30
Sabato: 8,00 - 13,00 - 18,30 - 23,00
Domenica: 9,30 - 14,00 - 22,00 e 1,00

Puntate di febbraio, marzo e aprile
Puntata del 10 febbraio 2006:
Protagonista la casa di produzione e distribuzione cinematografica MEDUSA, nella persona dell'amministratore delegato Giampaolo Letta, i cui contributi alla Fondazione FC sono andati a sostenere il progetto della dott.ssa Federica Sangiuolo, a Torvergata.
Si illustrano anche gli esiti del progetto di ricerca FC seguito dal dott. Giuseppe Novelli.

Puntata del 24 febbraio 2006:
Il sostegno della manifattura toscana MILIOR incontra il progetto di ricerca FC curato dal dott. Giovanni Taccetti.

Puntata del 10 marzo 2006:
REPLICA: Il sostegno della manifattura toscana MILIOR incontra il progetto di ricerca FC curato dal dott. Giovanni Taccetti.

Puntata del 24 marzo 2006:
In scena l'Ente Fiera di Verona, a sostegno del progetto di ricerca della Fondazione FC, con referente il dott. Castaldo dell'Università Federico II, Napoli.

Puntata del 7 aprile 2006:
Delegazioni FFC di Vicenza e Latina
Nella presente puntata di Ricerca & Aziende si approfondiscono le sinergie tra Delegazione FC di Vicenza e progetto di ricerca curato dalla prof.ssa Fiorentina Ascenzioni (università La Sapienza, Roma) e Delegazione FC di Latina e progetto di ricerca che ha la sua referente principale nella dott.ssa Valeria Raia (dipartimento di pediatria - università Federico II - Napoli).

Puntata del 21 aprile 2006:
La Latteria Montello finanzia il progetto della Fondazione che vede responsabile la dott.ssa Silvia Campana del Centro Regionale Fibrosi Cistica - ospedale A. Meyer, Firenze.

Le trasmissioni andranno in onda la seconda e la quarta settimana anche nei mesi di maggio e giugno

Per vedere Ricerca&Aziende:

- **Sul satellite anche senza abbonamento a SKY.** E' necessario avere un'antenna parabolica che riceva il segnale digitale e un decoder digitale. Per gli abbonati a SKY l'accesso è previsto al canale 802. Il canale trasmette su Hot Bird 6 - 13° est frequenza 12.558 Mhz polarizzazione verticale.
- **Sul digitale terrestre (DTT) :** Ventiquattrore.tv è inserito all'interno del bouquet digitale terrestre di Mediaset.
- **A Siena:** Ventiquattrore.tv è presente nella rete civica.
- **Via computer:** il sistema digitale adottato da Ventiquattrore.tv è compatibile con lo standard DVB (Digital Video Broadcasting), stabilito come standard europeo. Con una scheda DVB e parabola è possibile vederlo attraverso il PC.
- **Via Internet:** in streaming video nell'home page del sito www.24oretv.ilsole24ore.com

www.fibrosicisticaricerca.it
www.ilsole24ore.com
www.24oretv.ilsole24ore.com

Video cassetta e DVD a richiesta.

A SX: Cecchi Paone il noto conduttore televisivo e giornalista è il conduttore del Format "Ricerca e Aziende"

Sopra: Giampaolo Letta, amministratore delegato di Medusa Film, intervistato da Elisa Tagliani inviata di "Ricerca e Aziende"

L'ufficio stampa della Fondazione FC

Tutte le informazioni che la Fondazione FFC diffonde attraverso quotidiani, periodici, TV e radio sono gestite da un Ufficio stampa, coordinato dalla giornalista Patrizia Adami, con contatti e collaborazioni con vari altri giornalisti e testate.

Per contattare l'ufficio stampa: patriziaadami@tiscali.it

Patrizia Adami responsabile dell'Ufficio stampa della Fondazione FFC

Eventi

e conclusioni di importanti CAMPAGNE di raccolta fondi per la ricerca

Delegazioni FFC e gruppi di sostegno FFC

E' nato il Gruppo di sostegno FFC di Adria (RO)

Il gruppo di sostegno di Adria (Rovigo) è nato il 1° marzo 2006 ed ha sede in Viale G. Cordella, 5.
Sara Pozzati è la responsabile: 28 anni, una laurea in farmacia ed un dottorato di ricerca in Biologia Molecolare all'Università di Ferrara. Sara era già una collaboratrice della Fondazione ed aveva promosso delle iniziative di sensibilizzazione e raccolta fondi con gli operatori della Croce Verde di Adria dove lavora, nei fine settimana, come volontaria. Sappiamo che sta lavorando con la sua grande collaboratrice Anna Maria Nonnato per formare un gruppo operativo pieno di energie e molta passione: Auguri.

Sara Pozzati, la responsabile del neonato gruppo di sostegno di Adria (RO)

Indirizzo
Sara Pozzati
Viale G. Cordella, 5
45015 Adria (Rovigo)
Tel. 0532 291431 Fax 0532 202723 (università di Ferrara)
Tel. 0426 41624 (Adria)
Cell. 329 8240178
e-mail sara.pozzati@unife.it

E' nata la Delegazione FFC di Ferrara

La Delegazione di Ferrara è nata il 3 gennaio 2006 ed ha sede a Migliarino (FE) in Via A.Volta, 11
Claudia Rinaldi e Lorenzo Barboni sono i responsabili della neodelegazione.
Claudia Rinaldi: 29 anni di Ostellato (Ferrara) è impiegata presso la Ditta TRW Automotive Italia dove lavora anche Lorenzo. Claudia, affetta da Fibrosi cistica, ha partecipato a parecchie trasmissioni televisive e radiofoniche portando la sua testimonianza. Ha fatto conoscere la malattia a migliaia di studenti durante incontri informativi programmati dai licei: è, assieme a Marzia, la nostra testimonial speciale. Speciale è anche Lorenzo suo compagno di vita,

Foto: Claudia Rinaldi e Lorenzo Barboni, responsabili della Delegazione FFC di Ferrara durante uno dei Convegni per le scuole organizzati a Verona

di lavoro, di divertimento e di gestione della nuova Delegazione. Hanno un gruppo molto attivo di amici con i quali hanno già promosso molte iniziative conclusesi con l'adozione del progetto di ricerca n. 8/2005. Auguri.

Indirizzo
Claudia Rinaldi
Via A.Volta, 11
44027 Migliarino (FE)
cell. 347 4468030
claudiapupu@hotmail.com
http://digilander.libero.it/fibrosicistica/

E' nato il sito della Delegazione FFC di Torino

www.fibrosicisticapiemonte.it

E' nato il sito della Delegazione FFC di Bologna

www.iperbole.bologna.it
//iperbole/fibrosicistica/

E' nato il sito della Delegazione FFC di Belluno

www.iovinconellaricerca.it

E' nato il sito della Associazione Trentina Fibrosi Cistica (Gruppo di sostegno FFC di Trento)

www. associazionetrentinafibrosicistica.it

E' nato il sito della Delegazione FFC di Ferrara

http://digilander.libero.it/fibrosicistica/

Per conoscere le attività e gli eventi in programma nelle varie regioni, province e comuni contattare direttamente le varie delegazioni e gruppi di sostegno FFC o consultare il sito www.fibrosicisticaricerca.it

LA GRANDE LOTTERIA per la RICERCA FC finanzia un progetto di ricerca grazie all'impegno di 18 scuole veronesi.

Il 14 febbraio , giorno di San Valentino, alle ore 17 presso la Sede della Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi Cistica alla presenza del Signor Polli Stefano, funzionario del Comune di VR del Centro di responsabilità commercio ed attività economiche, della Sig.ra Maria Luisa Lossani , rappresentante della Agenzia Aragorn - iniziative di Milano che ha organizzato per la Fondazione la Lotteria, e di un folto numero di rappresentanti

delle 18 Scuole veronesi che hanno venduto i biglietti si è dato il via all'estrazione dei biglietti abbinati ai 100 premi.
Virginia ed Alessandra, veronesi di 9 anni, con tanto di benda superparte si sono tuffate nel lettino da campeggio contenente le matrici dei 32.668 biglietti venduti per pescare i 100 fortunati.
Il ricavato della lotteria andrà a finanziare il progetto n. 10/2005 coordinato dalla Dott.ssa Paola Melotti del laboratorio del Centro Fibrosi cistica di Verona.
E'un piacere ringraziare tutti gli studenti, gli insegnanti, tutto il personale scolastico ed anche i genitori degli studenti che hanno venduto ben 23.500 biglietti e ricavato complessivamente 27.411 €.
Le magnifiche 18 scuole che hanno partecipato con entusiasmo a questa sfida sono : Liceo Scientifico Messedaglia, Istituto Agrario Bentegodi, Istituto Fermi, Liceo Tecn. Anti, Liceo Primo Levi, Istituto Comprensivo Ascheri, Istituto Pindemonte, Liceo Montanari, Isa Nani – Liceo Artistico Boccioni, Liceo Classico Maffei, Istituto Sanmicheli, Istituto Dal Cero, Liceo Scientifico Fra castoro, Istituto Agrario Stefani , Istituto Tecnico Comm. Molisani, Liceo Guarino Veronese, Istituto Cangrande, Liceo Leonardo Da Vinci

Le foto della lotteria sono di Lorenzo Serpelloni, fotografo veronese

Virginia ed Alessandra pronte per tuffarsi nel lettino da campeggio con le matrici dei 32.668 biglietti venduti.

Da sx Virginia bendata, Maria Luisa Lossani dell'Agenzia Aragorn-iniziative, Tecla Zarantonello della Fondazione FFC,Alessandra bendata e Polli Stefano del Comune di Verona Centro di responsabilità commercio ed attività economiche. In primo piano lo scooter Piaggio e la bici elettrica.

Ed ecco i magnifici 100 con gli sponsors
GRANDE LOTTERIA PER LA RICERCA CF

PREMI	NUMERO	PREMI	NUMERO	PREMI	NUMERO
1	1667	35	3178	69	6969
2	21362	36	5176	70	39636
3	17297	37	994	71	43356
4	2753	38	32329	72	16212
5	5359	39	36873	73	35896
6	23961	40	37635	74	23656
7	2986	41	48564	75	1891
8	12785	42	776	76	7782
9	23448	43	16928	77	36535
10	44347	44	46164	78	43852
11	45137	45	45962	79	48569
12	28364	46	50667	80	38176
13	33991	47	21791	81	40132
14	32052	48	34907	82	36130
15	23833	49	22543	83	41967
16	43228	50	20513	84	8374
17	50671	51	15080	85	1817
18	28247	52	507	86	13974
19	7930	53	13991	87	539
20	29994	54	12228	88	8293
21	49930	55	21959	89	30055
22	22027	56	42824	90	37666
23	31289	57	20931	91	40528
24	45157	58	701	92	12309
25	42918	59	30292	93	45952
26	15884	60	12317	94	9673
27	46427	61	3553	95	39267
28	22222	62	5161	96	18261
29	37613	63	13369	97	13568
30	50642	64	48404	98	5166
31	3839	65	32591	99	13942
32	49448	66	17714	100	47554
33	23283	67	21019		
34	14751	68	24141		

ATTENZIONE
Il 28 aprile 2006 è il termine ultimo per il ritiro dei premi. Controllare i numeri e telefonare al n. 045 8073604/ 3438 della Fondazione ricerca Fibrosi cistica

Scooter, casco e giubbotto di pelle: tre premi della lotteria. Il modello è Fabio Zanolino studente della 4B dell'Istituto tecnico M. A. Bentegodi di Verona uno dei coordinatori dell'attività di promozione e sensibilizzazione del progetto scuole veronesi per parte studentesca. Sono stati venduti ben 23.500 biglietti e raccolti complessivamente 27.411 €

Enrica: la dea bendata ha fatto centro !

La bella Enrica, lo dice la foto, ha 19 anni freschi di primavera. Abita a Verona ed è la quarta di ben 8, sottolineo otto fratelli (Pietro il più piccolo ha 5 anni). Frequenta l'ultimo anno del Liceo Psico-pedagogico " C. Montanari" di Verona e sogna di fare la fisioterapista.
E' la così detta "brava ragazza": oltre a studiare quanto basta ad ascoltare musica e ad aiutare la mamma nell'accudire i fratellini e nel tener in ordine la casa, ha promosso con altri compagni del suo Istituto la vendita dei biglietti della lotteria. Lei, per dare il buon esempio, ne ha acquistati nove: tra questi c'era il n.1667!
Alla domanda " Hai vinto lo scooter, ma sai guidarlo?" ha risposto " No, ma non è questo il mio problema maggiore quanto quello di difenderlo da Zeno e Lorenzo i miei due fratelli che già gli fanno la corte!"
Un applauso alla dea bendata : non era facile centrare una Enrica ed una famiglia così straordinarie!

A dx Enrica Avesani vincitrice del 1° premio della lotteria. Frequenta il 5° anno del Liceo Scienze Umane " C. Montanari" di Verona

La Campagna "10 AMICI PER LA RICERCA FC" termina, ma gli amici rimangono ed aumentano!

Il 6 gennaio la Befana se n'è andata con i "10 AMICI PER LA RICERCA FC" lasciando due targhe premio ai due amici che hanno"reclutato" il maggior numero di "Amici".
Il primo premio è stato vinto da Damiano Bartoloni di Roma. Mentre il secondo da Daniele Pedrini di Bergamo. Con questa iniziativa la Fondazione si è arricchita di **348 nuovi amici e di 11.000 €.**

Sotto: la targa premio con la vignetta di ZUC realizzata per la Campagna

Damiano Bartoloni di Roma, primo premio,con la sorellina EriKa . Anche in questo caso ci complimentiamo con i genitori.

Daniele Pedrini: il piccolo vincitore del II premio della Campagna "10 AMICI PER LA RICERCA FC". Ci viene il sospetto che l'unico vero amico da lui "reclutato" sia il pulcino. Bravi i Signori Pedrini!

Saba Ferrari

La storia di Pinocchio nel cubo magico

I cubi magici proposti come gadget dalla Fondazione sono stati molto apprezzati Molti ci hanno chiesto chi era l'artista che ha illustrato la storia di Pinocchio: si chiama Saba, e non Sara come scritto nel cubo!
Saba Ferrari ,veronese, l'anno scorso quando ha realizzato la storia di Pinocchio ad acquarello era allieva del Liceo artistico "Boccioni" di VR. Ora frequenta L'Accademia delle Belle Arti " Cignaroli" della città scaligera. Un grazie a Saba ed uno al Liceo artistico che ce l'ha fatta conoscere!

Il gruppo di acconciatori " X Five"

Rimanendo in tema di artisti ecco l'iniziativa promossa dal gruppo "X five" che raggruppa quattro acconciatori della Provincia di Verona: Alessio di Bardolino, Baraldo Federico di San Martino Buon Albergo, Romina Pinamonte di Costermano e Sandra Dal Pozzo di S. Bonifacio.

"Dove non arrivano le nostre mani arrivano i nostri cuori. Quest'anno le spese per gli omaggi di Natale è stata devoluta alla Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi cistica" Questo messaggio con allegata la cartolina informativa sulla fibrosi cistica è stato inviato dal gruppo X Five a tutti i loro clienti. "Iniziativa molto apprezzata" ci dice Alessio che aggiunge
" conoscendo la sensibilità e l'intelligenza delle mie clienti non avevo dubbi!" La donazione è stata di 1.065,00 euro.

Facciata della cartolina informativa sulla fibrosi cistica stampata per i propri clienti dal Gruppo acconciatori "X Five"

Cesare : 50 anni ben spesi!

Cesare Bellussi ha festeggiato i "suoi 50" con gli amici più cari nella particolarissima birreria Kulmbacher - Bier Haus (sito: www.kbh.it) di Verona dove impera l'aria della Baviera.

Cesare e la prova dei polmoni.

Dopo l'appello agli amici "non regali, ma opere di bene" è arrivata alla Fondazione una donazione di 832,00 € e le due foto che pubblichiamo molto volentieri.

Cesare con gli amici in uno dei locali della Kulmbacher - Bier Haus di Verona

VERONA : una Banca intera coinvolta per la ricerca

Ci piace ringraziare pubblicamente i 631 dipendenti della Banca Popolare di Verona e Novara che da anni, ogni anno, all'inizio della primavera, ci inviano il loro bouquet : quest'anno è stato di 18.876 €.
Il nostro grazie anche alla Direzione della Banca che sostiene l'iniziativa ed alla Fondazione Giorgio Zanotto della Banca che ha finanziato un progetto di ricerca.

Verona, Sede della Banca Popolare di Verona e Novara

LATINA : gli studenti ancora in campo

Giocare con il "Mondo di Sara" nel cuore.
Gli studenti dell'Istituto Professionale "Einaudi" e del Liceo Scientifico "Maiorana"di Latina il 15 marzo sono scesi in campo allo Stadio Comunale "Francioni" indossando la maglietta con riportato uno dei tanti disegni di Sara alla quale è stato dedicato un progetto di ricerca finanziato dalla Delegazione della Fondazione di Latina con un apporto notevole di molte Scuole della Provincia di Latina. Tanto sport in questa I EDIZIONE DEL CAMPIONATO DI CALCIO a 5 "Latina Champions League". Ci sono stati due vincitori: gli studenti del Liceo scientifico "Maiorana" di Latina e la ricerca per la fibrosi cistica! Bravi ragazzi, ed un plauso speciale anche ai loro dirigenti scolastici e a tutti gli insegnanti che hanno lavorato con passione. Un grazie particolare alla prof.ssa Annamaria Acquafredda e allo studente del V anno dell "Einaudi" Valter Zanninelli organizzatore del torneo.

Calendario 2006
Maggio tratto dal calendario degli allievi dell'Istituto Comprensivo di Sonnino e Roccasecca dei Volsci (LT): terza edizione pensata e realizzata dagli allievi per la ricerca. La strada giusta non si lascia! Bravi ragazzi.

BOLZANO

STIFTUNG SÜDTIROLER SPARKASSE
FONDAZIONE CASSA DI RISPARMIO DI BOLZANO

Dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Bolzano è arrivata la donazione di € 5.000. Con i ringraziamenti una speranza : che da ora in poi la Fondazione rimanga nostra sostenitrice.

PALERMO: si parte per la crociera!

Dalla Associazione Siciliana Fibrosi cistica ci arriva la foto dei coniugi Nino e Renata Piluso di Caltagirone vincitori del primo premio della grande lotteria che ha permesso di finanziare un grande progetto di ricerca di 40.000 €. Ai signori Piluso i nostri complimenti con invidia per la crociera con la "Costa" .

I signori Piluso vincitori della lotteria di Palermo

FERRARA

Neonata, ma subito "Grande" la Delegazione di Ferrara ha organizzato con il prezioso aiuto dell'azienda TRW Automotive Italia di Ferrara un meeting "tra" imprenditori. Sono state coinvolte tutte le aziende dell'area SIPRO (la zona industriale di Ferrara) nell'idea di adottare un progetto. Il meeting e' stato molto proficuo e un gruppo di aziende (Trw Autmotive Italia, Officine Meccaniche Sirio, G.R.B., Moda Service, Ferramenta Chendi, Zagatti William , L.T.E , H.T.S. e lo studio tecnico Ing. Luigi Giuliani) hanno adottato il progetto n.8/2005 : Tipizzazione molecolare di ceppi di Pseudomonas aeruginosa.
L'informazione sulla malattia e l'importanza della ricerca per un futuro diverso sono state illustrate dal dott. Ettore Bigi, primario della pediatria dell'ospedale Del Delta, e dal dott. Angelo Miano responsabile del Centro Regionale Fibrosi Cistica di Cesena.

Oltre ad incontri "seri" la Delegazione con il patrocinio del Comune di Ostellato ha organizzato presso il ristorante "La Luna nel Pozzo" di Ostellato una cena che solo in Emilia Romagna possono pensare e realizzare : "Elegia del Porco".
Alla Fondazione è arrivato un bonifico di 1.120,00 euro.
Ringraziamo il giovane sindaco, Dott. Paolo Calvano, per il supporto e la collaborazione che dà alla nostra Delegazione.

Locandina della Cena "Elegia del Porco" tenutasi presso il ristorante "La Luna nel Pozzo" di Ostellato: cena a base di carne di maiale, ovviamente!

*Meeting tra imprenditori dell'area industriale di Ferrara.
Da sx Claudia responsabile Delegazione FFC di Ferrara, il Dott. Ettore Bigi primario pediatra dell'ospedale del Delta, il Dott. Angelo Miano responsabile del Centro regionale FC di Cesena e Luca Zaghi, Direttore del personale della Ditta TRW Automotive Italia di Ferrara.*

Scuole per la Ricerca FC

Dal 2004 si è aperta un'area di crescente interesse verso il sostegno alla ricerca sulla fibrosi cistica da parte di istituti scolastici di ogni orientamento e grado. Quasi tutti hanno organizzato momenti informativi, oltre che eventi per la raccolta di fondi per la ricerca FC. Si sono distinte le scuole della provincia di Latina, mobilitate dalla Delegazione FFC di Latina, e quelle della provincia di Verona. Queste ultime hanno organizzato, nel corso della Settimana della Ricerca Italiana FC di ottobre 2004 e 2005, un grande Seminario, la cui edizione del 2005, articolata in 3 giorni, ha visto la partecipazione di 2200 alunni. In questa occasione 18 scuole veronesi hanno anche fortemente collaborato al successo di una grande lotteria, raccogliendo 27.380 euro, che sono serviti cumulativamente ad adottare il progetto FFC #10/2005. Messe insieme ad altre iniziative, le scuole veronesi hanno realizzato nel 2005 una raccolta complessiva di 28.362 euro. Seguiranno, per alcune scuole che hanno partecipato all'adozione, contatti conoscitivi con i ricercatori del progetto adottato.
Diamo di seguito resoconto dettagliato dei risultati di raccolta fondi delle scuole.

PROVINCIA	SCUOLA	2004 dal 01.01.04 al 31.03.05	2005 dal 01.04.05 al 10.03.06
BOLOGNA	Scuola Media "T. Casini"	90,00 €	
	Scuola Media Pepoli	100,00 €	
FIRENZE	Istituto Parificato Dante Alighieri		600,00 €
LIVORNO	Scuole Elementari Natali e Albertelli	223,00 €	228,00 €
LODI	ITC Cazzulani	767,20 €	
LATINA - FONDI	ITC "Aldo Manunzio"	116,46 €	
	Liceo Classico "Gobetti"	250,00 €	100,00 €
	ITC Salvemini		515,00 €
	Scuola Elem. "Prezzotti"	60,00 €	
	ITC "L. da Vinci"	5.394,87 €	1.622 €
	ITIS e Liceo Scientifico "G. Marconi"	160,00 €	50,00 €
	Scuola Media "G. Garibaldi"	730,00 €	330,00 €
	Istituto "Luigi Einaudi"	235,00 €	
	Scuola Elementare "M. P. di Savoia"	123,00 €	
	Istituto Darby	225,00 €	
	ITC "E. Amante"	20,00 €	
	Scuola Media Don Milani Fondi	810,33 €	184,00 €
	Liceo Scientifico "L. B. Alberti"	384,00 €	
	Scuola Elementare "G. Gonzaga" Fondi		402,00 €
	ISAS "Soccodato"		200,00 €
	ITIS "De Libero" Fondi	110 €	150 €
	Istit. Magistrale Parif. Fondi		250 €
	Liceo Classico "Alighieri"	245 €	
	ITC V. Veneto LT	45 €	
	Scuola Media Don Milani LT	75 €	
PADOVA	ITC "G. Santini"		461,00 €
ROVIGO	Scuola Media "Riccoboni"		340,00 €
ROMA	Scuola Materna "C. Battisti"	154,00 €	
	Scuola dell'Infanzia "A. Testa"	136,00 €	114,00 €
TRENTO	Scuola Infanzia Martignano	90,00 €	
TREVISO	Scuola Materna Maria Immacolata		340,00 €
VERONA	Scuola elem. Cavalcaselle	100,00 €	100,00 €
	Istituto Tecnico Geometri "Cangrande"		132,00 €
	Istituto Agrario "Bentegodi"		3.232,00 €
	Istituto Professionale "E. Fermi"	2.942,00 €	3.381,34 €
	ITC "E. Bolisani"		225,00 €
	ISC "B. Lorenzi"	35,00 €	
	Liceo Classico "Maffei"		1.304,00 €
	Liceo Scientifico "Primo Levi"		2.315,00 €
	Liceo Scientifico "G. Galilei"	641,60 €	
	Istituto "N. Nani" e "Boccioni"		1.390,00 €
	Liceo Scientifico "Messedaglia"	2.860,00 €	5.543,00 €
	Istituto Agrario "Stefani"		275,00 €
	ITC "Lorgna - Pindemonte"		2.000,00 €
	Istituto "Guarino Veronese"		150,50 €
	Liceo Scientifico Statale "Fracastoro"		285,00 €
	Liceo Scientifico "L. da Vinci"		126,00 €
	Istituto Professionale "M. Sanmicheli"		760,00 €
	ITCG Dal Cero		508,00 €
	Istituto SISS "Carlo Anti"		2.388,00 €
	Ist. Comprensivo "C. Aschieri"		2.298,70
	Ist. Magistrale "C. Montanari"	2.780,00	1800,00
	TOTALE	**19.902** (Verona 9.359)	**33.149** (Verona 28.362)

I progetti FFC finora adottati

Dei 53 progetti selezionati e finanziati dalla Fondazione FFC dal 2002 al 2005, 37 sono stati adottati, totalmente o parzialmente, da Aziende, Fondazioni Bancarie, Associazioni FC, Delegazioni FFC, Scuole e Privati. Di seguito la lista dei progetti adottati e di coloro che li hanno fatti propri, con un grazie particolare dalla Fondazione.

FFC #1/2002 -Minicromosomi: un nuovo approccio per la terapia genica della Fibrosi Cistica.
Responsabile: Prof. Fiorentina Ascenzioni (Univ. La Sapienza - Roma);
Costo: 131.000 Euro.
Adottato totalmente da:
La Bottega delle donne - Delegazione FFC di TV

FFC #3/2003 - Screening di farmaci già approvati per uso umano al fine di identificare nuovi mezzi farmacologici per la fibrosi cistica.
Responsabile Dr. Galietta
(Ospedale G. Gaslini, Genova);
Costo: 60.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Fondazione Cariverona (51.645 Euro)

FFC #8/2003 - Regolazione genica e mutazioni adattative di Pseudomonas aeruginosa in un modello di infezione polmonare cronica per la fibrosi cistica.
Responsabile Dr.ssa Bragonzi
(Osp. San Raffaele, Milano);
Costo: 45.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Bologna

FFC #11/2003 - Patogenesi e trattamento della malattia epatica in fibrosi cistica.
Responsabile Dr. Strazzabosco
(Ospedali Riuniti, Bergamo);
Costo: 60.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Fondazione Cariverona (51.645 Euro)

FFC #1/2004 - Dissezione di processi di conformazione della proteina CFTR in cellule CFTR normali e con mutazione ΔF508. Uso di tossine disarmate per colpire le molecole "chaperones"ed assistere la conformazione e l'espressione di DF508-CFTR
Responsabile Prof. Colombatti
(Dip. Patologia - Univ. Verona);
Costo: 18.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Liceo Scientifico Messedaglia - VR (2.680 Euro)

FFC #2/2004 - Meccanismi di regolazione del canale CFTR e dei fenomeni secretori ad esso correlati.
Responsabile Prof. Osculati
(Dip. Scienze Morfol. Biom. - Univ. Verona);
Costo: 15.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Istituto "Fermi" di Verona (3.677 Euro) e Istituto Comprensivo "Santini" - Noventa Padovana (461 Euro)

FFC #4/2004 - Ruolo dei recettori di Adenovirus nell'attivazione dei percorsi della protein-chinasi attivata da fitogeni e del fattore nucleare -kB nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie umane.
Responsabile Dr.ssa Tamanini
(Centro Fibrosi Cistica - Verona);
Costo: 15.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Associazione Veneta FC

FFC #5/2004 - Screening delle mutazioni di riarrangiamento genomico CFTR in pazienti CF italiani.
Responsabile Prof. Castaldo
(Univ. Federico II - Napoli);
Costo: 45.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Verona Fiere

FFC #6/2004 - Le persone con iperossaluria e ipocitraturia che formano calcoli renali calcarei rappresentano un nuovo disordine correlato alla Fibrosi Cistica?
Responsabile Prof. Lupo
(Dip. Nefrologia - Osp. Maggiore, VR);
Costo: 18.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Fondazione "Zanotto" - VR

FFC #7/2004 - Mappa delle mutazioni del gene CFTR in Italia: distribuzione regionale nel contesto europeo.
Responsabile Prof. Piazza
(Dip. Genetica e Biochimica - Univ. Torino);
Costo: 18.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Belluno

FFC #8/2004 - Caratterizzazione delle mutazioni sconosciute nei pazienti italiani e valutazione del loro ruolo patogeno.
Responsabile Prof.ssa Rosatelli
(Osp. Microcitemici - Cagliari);
Costo: 25.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Gruppo Alimentare Rossetto - VR

FFC #10/2004 - Identificazione su tutto il genoma di un target di geni per disegnare antibiotici non convenzionali contro i patogeni correlati alla fibrosi cistica.
Responsabile Dr. Bertoni
(Dip. Scienze Biomolec. E Biotecn. - Univ. Milano);
Costo: 45.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Valentino Gruppo Marzotto SpA- MI

FFC #11/2004 - Valutazione della patogenicità di ceppi ambientali e clinici di Burkholderia cepacia complex isolati ed in presenza di Ps. aeruginosa.
Responsabile Dr.ssa Bevivino
(ENEA – Casaccia – Roma);
Costo: 30.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Associazione Laziale (15.000 Euro) e Lombarda FC (4.000 Euro)

FFC #12/2004 - Resistenza antimicrobica in ceppi di Burkholderia cepacia complex isolati da pazienti fibrocistici: identificazione, caratterizzazione e ruolo dei trasportatori di efflusso nella resistenza intrinseca ed acquisita ai farmaci.
Responsabile Dr.ssa Riccardi
(Dip. Genetica e Microbiol. - Univ. Pavia);
Costo: 18.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Mauro Furlini e Sigg. Zini (14.600 Euro) e
Delegazione FFC Trento (5.400 Euro)
in ricordo di "Sara"

FFC #13/2004 - Ruolo di SOCS3 nelle cellule infiammatorie in risposta a stimoli di origine batterica. .
Responsabile Dr.ssa Bazzoni
(Dip. Patologia - Univ. Verona);
Costo: 18.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Liceo Scienze Umane "Montanari" - VR (2.780 Euro)

FFC #14/2004 - Interazione in vitro tra batteri patogeni della fibrosi cistica e cellule epiteliali che esprimono la proteina CFTR.
Responsabile Dr.ssa Dechecchi
(Centro Fibrosi Cistica - Verona);
Costo: 45.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Associazione Veneta FC

FFC #16/2004 - Polipi nasali di pazienti FC come modello ex vivo per studiare l'infiammazione e la sua modulazione attraverso l'inibizione del percorso di p-38 MAP-kinase: implicazioni per la terapia
Responsabile:
Univ. Federico II - Napoli;
Costo: 20.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Latina in ricordo di "Saretta"

FFC #17/2004 - Infiammazione ed apoptosi nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica: ruolo di NF-kB e dei suoi geni bersaglio.
Responsabile Dr.ssa Zazzeroni
(Dip. Medicina Sperimentale - Univ. Dell'Aquila);
Costo: 60.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Associazione Siciliana FC

FFC #18/2004 - Eradicazione precoce di Pseudomonas aeruginosa e sua successiva colonizzazione in pazienti con fibrosi cistica.
Responsabile Dr. Taccetti
(Centro Fibrosi Cistica - Osp. A. Meyer, Firenze);
Costo: 15.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Milior S.p.A. - Prato

FFC #19/2004 - Aggiornamento e controllo di qualità dei dati del Registro Italiano della fibrosi cistica: un punto di partenza per analizzare i dati clinici e divulgare i risultati.
Responsabile Dr.ssa Bossi
(Istituto di Statistica Medica e Biometria - MI);
Costo: 20.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Uovador S.p.A. - VR (7.000 Euro)

FFC #1/2005 - Ruolo della proteina di interazione NHERF nella regolazione dell'attività e della espressione della proteina - canale CFTR
Responsabile: Prof. Valeria Casavola
(Università di Bari)
Costo: 60.000 Euro.
Adottato parzialmente da:
Comitato Provinciale FC di Agrigento - Associazione Siciliana FC (8.000 Euro)

FFC # 2/2005 - Effetto degli antibiotici macrolidi sul trasporto ionico attraverso la proteina - canale CFTR
Responsabile: Emanuele Giordano
Istituto Nazionale di Ricerca Cardiovascolare – Università di Bologna/Cesena)
Costo: 25.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Torino

FFC #3/2005 - Valutazione di un polimero cationico, la polietilenimina, per il trasferimento di vettori genomici (minicromosomi) a epiteli respiratori in vitro e in vivo
Responsabile: Prof. Fiorentina Ascenzioni
(Università "La Sapienza" – Roma)
Costo: 30.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Vicenza

FFC # 4/2005
Vettori lentivirali di nuova generazione per la terapia genica della fibrosi cistica: valutazione del potenziale infiammatorio.
Responsabile: Giulio Cabrini
Centro Fibrosi Cistica – Osp. Maggiore,
Costo: 30.000 Euro.
Adottato totalmente da: Verona Delegazione FFC del Lago di Garda

FFC # 5/2005
Protocolli di terapia genica del gene CFTR in cellule staminali embrionali umane utilizzando la tecnica SFHR (rimpiazzo di piccoli frammenti di DNA omologo)
Responsabile:Federica Sangiuolo
(Università Tor Vergata, Roma)
Costo: 60.000 Euro.
Adottato parzialmente da: Medusa Film Roma (38.000 Euro)

FFC # 6/2005
Stafilococco aureo multiresistente (MRSA) acquisito nella comunità o acquisito in ospedale in pazienti affetti da fibrosi cistica: studio multicentrico su sensibilità agli antibiotici, epidemiologia, storia naturale e rilevanza clinica.
Responsabile:Silvia Campana
Centro Fibrosi Cistica - Ospedale A. Meyer, Firenze
Costo: 15.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Latteria Montello Treviso

FFC # 7/2005
Stenotrophomonas maltophilia, un batterio emergente nei malati di fibrosi cistica: identificazione, caratterizzazione molecolare dei determinanti di virulenza, terapie antimicrobiche alternative, analisi proteomica e genomica comparativa
Responsabile: Bianca Colonna

Univ. "La Sapienza" , Roma
Costo: 50.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Famiglia Pizzinato - Pordenone

FFC # 8/2005
Tipizzazione molecolare (studio del DNA) di ceppi di Pseudomonas aeruginosa isolati da pazienti italiani FC e loro comparazione con profili presenti nel "database europeo" di ceppi clinici e ambientali.
Responsabile: Graziana Manno
Lab. Microbiologia; Istituto G. Gaslini, Genova
Costo: 30.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Aziende Prov. di Ferrara e Bologna (20.650 Euro)
Delegazione FFC di Ferrara (5.850 Euro)
In Job Verona (3.500 Euro)

FFC # 9/2005
Studio dei sistemi di "quorum sensing" di Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia cepacia complex.
Responsabile: Vittorio Venturi
Centro Internazionale per l'Ingegneria Genetica e Biotecnologie, ICGEB – Trieste
Costo: 50.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Delegazione FFC di Vicenza

FFC #10/2005
Ruoli dell' azitromicina diversi da quelli antibatterici: rilevanza per la terapia della fibrosi cistica
Responsabile: Paola Melotti
Centro Fibrosi Cistica – Osp. Maggiore, Verona
Costo: 30.000 Euro.
Adottato da: 18 Istituti Scolastici Veronesi (27.411 Euro) *(**)*

FFC #11/2005
Danno infiammatorio cronico in corso di fibrosi cistica: ruoli protettivi della gamma-glutamiltransferasi e dell'acido ascorbico.
Responsabile: Alfonso Pompella
Scuola Medica – Università di Pisa
Costo: 28.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Associazione Trentina FC (Gruppo di sostegno FFC di Trento)

FFC #12/2005
La lipoxina A4 nella fibrosi cistica: biosintesi e trasduzione del segnale.
Responsabile: Mario Romano
Univ. "G. D'Annunzio", Chieti
Costo: 40.000 Euro.
Adottato totalmente da: Associazione Siciliana FC

FFC #13/2005
Identificazione e caratterizzazione biochimica di proteine ad attività antibatterica prodotte nel fluido che bagna la superficie delle vie aeree.
Responsabile: Roberto Biassoni
Lab. Medicina Molecolare - Istituto "G. Gaslini", Genova
Costo: 25.000 Euro.
Adottato totalmente da:
Mondadori Printing Verona

FFC #14/2005
Nuovi approcci per la diagnosi prenatale non invasiva di fibrosi cistica mediante analisi del DNA fetale nel plasma materno.
Responsabile: Laura Cremonesi
Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano
Costo: 50.000 Euro.
Adottato totalmente da:
- Compagnia di S.Paolo - TO (38.000 Euro)
- Ass.Im.P. - Verona (12.000 Euro)

FFC #15/2005
Varianti genomiche che modificano lo splicing. Studio degli aspetti diagnostici e terapeutici nella fibrosi cistica.
Responsabile: Franco Pagani
Centro Internazionale per l'Ingegneria Genetica e Biotecnologie, ICGEB – Trieste
Costo: 60.000 Euro.
Adottato totalmente da: Delegazione FFC Bottega delle Donne Montebelluna - Tv

FFC #16/2005
Diabete, intolleranza al glucosio e ipoglicemia in pazienti con fibrosi cistica.
Responsabile: Carla Colombo
Centro Fibrosi Cistica - Fondazione IRCCS, Milano
Costo: 25.000 Euro.
Adottato parzialmente da: CRCF Foundation Pa (U.S.A.) (12.600 Euro)

FFC #17/2005
Validazione multicentrica di un questionario sulla qualità di vita specificamente orientato alla fibrosi cistica e centrato sullo stato di salute.
Responsabile: Rita Nobili
Centro Fibrosi Cistica - Fondazione IRCCS, Milano
Costo: 6.000 Euro.
Adottato totalmente da: Delegazione FFC di Rovigo "A Francesca"

(*) ***Gruppo Aziende Provincie di Ferrara e Bologna***

- *Studio Tecnico Ing. Luigi Giuliani*
- *Zagatti Wiliam snc*
- *Ferramenta Chendi snc*
- *Moda Service sas di Argentesi*
- *Trw Automotive Italia S.p.A.*
- *L.T.E. Lift Truck Equipment S.p.A.*
- *Officine Meccaniche Sorio srl*
- *G.R.B. S.p.A.*
- *H.T.S. High Technology Services*
- *OMI snc*

(**) ***Istituti scolastici veronesi***

- *Liceo Scientifico Messedaglia*
- *Istituto Agrario Bentegodi*
- *Istituto Fermi*
- *Liceo Tecn. Anti*
- *Liceo Primo Levi*
- *Istituto Comprensivo Ascheri*
- *Istituto Pindemonte*
- *Liceo Scienze Umane Montanari*
- *Isa Nani – Liceo Artistico Boccioni*
- *Liceo Classico Maffei*
- *Istituto Sanmicheli*
- *Istituto Dal Cero*
- *Liceo Scientifico Fracastoro*
- *Istituto Agrario Stefani*
- *Istituto Tecnico Comm. Bolisani*
- *Liceo Guarino Veronese*
- *Istituto Cangrande*
- *Liceo Leonardo Da Vinci*

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

Presidenza e Segreteria:
Tel. 045 8073438 - Fax 045 8073568
E-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

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

Segretariato Comunicazione
Tel. 045 8073599-3438
E-mail: comunicazione.ffc@azosp.vr.it

Marketing Sociale:
Tel. 045 8073604-3599
E-mail: marketing.ffc@azosp.vr.it

Codice fiscale: 93100600233

Sito internet:
www.fibrosicisticaricerca.it

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, Gianluca Rana, Sergio Ricciardi, Michele Romano, Luciano Vettore

Direzione scientifica

Direttore scientifico Gianni Mastella

Comitato di consulenza scientifica

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

DELEGAZIONI E GRUPPI DI SOSTEGNO DELLA FONDAZIONE

Adria	Sara Pozzati: Cell. 329 8240178 sara.pozzati@unife.it Tel. 0532 291431 Fax 0532 202723 (università di Ferrara)
Belluno	Bice Gallo : tel. 0437 943360 informazioni@iovinconellaricerca.it www. iovinconellaricerca.it
Bologna	Morena: cell. 348 1565099 www.iperbole.bologna.it//iperbole/fibrosicistica/
Breganze - VI	Augusto: augusto99@tele2.it
Cerea - VR	Federico: cell. 339 4312185 - federico@lineagrafica.it
Ferrara	Claudia : cell. 347 4468030 claudiapupu@hotmail.com http://digilander.libero.it/fibrosicistica/
Lago di Garda	Eleonora: paolo.gallina2@tin.it
Latina	De Santis cell. 328 8042186 - adrianadesantis @libero.it
Mantova	Mina Bergamaschi : tel. 0376 531009
Roma	Inge Saxon Mills: tel. 06 30889168
Rovigo	Cristina Scagnolari: tel. 0425 360025
Torino	Gabriella: cell. 333 6740357 gabpan.ffc@virgilio.it www.fibrosicisticapiemonte.it
Trento	Pelz cell 3405228888 atfc@email.it www. associazionetrentinafibrosicistica.it
Treviso-Montebelluna	Anna Maria Danieli: tel. 0423 952977 cell. 335 8413296
Treviso-Trevignano	Gino Pozzobon: 0423 818820
Valdadige	Roberta Camparsi: cell. 340 6750646
Vicenza	Dario Antoniazzi : info@fibrosicisticavicenza.it www. fibrosicisticavicenza.it

Per donare:

- 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

La Fondazione FC collabora con la Lega Italiana Fibrosi Cistica - Onlus