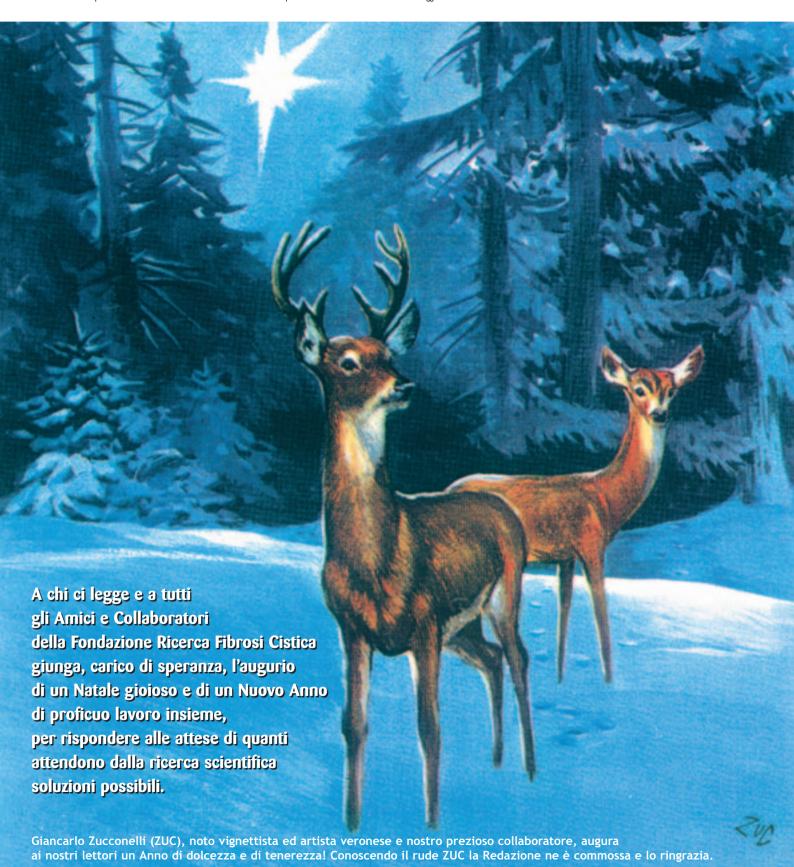
# FONDAZIONE PER LA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA - ONLUS Italian Cystic Fibrosis Research Foundation Presso Ospedale Maggiore, Piazzalo Stefani, 1 - 37126 Verona N. 17 - DICEMBRE 2006

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



### In questo numero

• Editoriale: verso i 10 anni di vita della Fondazione FFC pag. 2 L'intervista: vorrei vivere una vita... lunga tanto da invecchiare pag. 3 • IV Convention d'Autunno dei Ricercatori Italiani in Fibrosi Cistica: pag. 8 Un bilancio della produzione scientifica di 4 anni di ricerca FFC (2002-2005) pag. 8 Commenti del Presidente del Comitato Scientifico pag. 10 Echi di Congressi Conferenza Nordamericana di Denver pag. 12 XII Congresso Italiano Fibrosi Cistica pag. 15 • Dalla letteratura scientifica pag. 17 Alcune domande e risposte dal sito della Ricerca CF pag.20 EVENTI D'AUTUNNO 2006 pag.24 Hanno parlato di noi pag.41 • PROGETTI FFC 2006

#### Prossimi appuntamenti

pag.42

#### • Dicembre 2006

Campagna natalizia per la Ricerca FC (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

#### • 14-16 dicembre, Verona

ADOTTATI E DA ADOTTARE

VI Modulo 2° Percorso Formativo in Epidemiologia FC (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

#### • 31 gennaio 2007

Decennale nascita Fondazione FFC

#### • 11-12 Maggio 2007

V Seminario di Primavera su Progressi in FC (con sessione per laici) (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

#### • 13-16 giugno 2007, Belek, Antalya (Turchia)

XXX Conferenza Europea Fibrosi Cistica www.europeancfconference.org

#### • 4-7 ottobre 2007, Annaheim - California (USA)

XXIa Conferenza Nordamericana FC

#### • 9-10 novembre 2007, Verona

Va Convention dei Ricercatori Italiani in FC

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

**DIRETTORE RESPONSABILE:** Andrea Sambugaro

Editoriale

## Verso i 10 anni di vita della Fondazione FFC

a Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica nacque ∎a Verona il 31 gennaio 1997 con il preciso intento di dare impulso ad iniziative di ricerca innovativa in un campo della medicina, quello della fibrosi cistica, ancora limitatamente esplorato e comunque bisognoso di nuove idee e di nuovi investimenti nel mondo scientifico italiano. Questi primi 10 anni hanno rappresentato un percorso non facile, soprattutto per creare una sensibilità nuova e diffusa verso la ricerca. I primi anni furono dedicati appunto alla sensibilizzazione, alla costruzione di alleanze efficaci ed alla raccolta delle prime indispensabili risorse economiche. In molti ci hanno seguito e sostenuto, primi fra tutti gli stessi pazienti, loro famigliari ed amici. Ci hanno seguito molti ricercatori, provenienti da discipline diverse, spesso estranei alle problematiche specifiche della fibrosi cistica, ma comunque con competenze mediamente di alto livello, che hanno inteso mettere a disposizione, in maniera sinergica, dei nostri obiettivi di ricerca.

Questo del reclutamento di uomini, di competenze e di valide strutture di ricerca è stato l'obiettivo fondamentale degli ultimi 5 anni. Lo strumento per dare sviluppo a tale intento si è basato sui bandi annuali di concorso per grant di ricerca, ai quali hanno risposto un numero inatteso di ricercatori. Impegno

fondamentale della Fondazione è stato quello di assicurare un processo qualificato di revisione e valutazione dei progetti proposti, attraverso il lavoro generoso e paziente del suo comitato scientifico, integrato con quello di oltre 100 esperti indipendenti, quasi tutti stranieri (per contenere al massimo possibili conflitti di interesse). Oltre 150 richieste (progetti) sono pervenute in 5 anni e, tra queste, sono stati selezionati per un finanziamento 77 progetti. Purtroppo le limitate risorse della Fondazione hanno costretto finora a contenere il finanziamento in un contributo pur significativo ma solo parziale rispetto ai costi stimati dai proponenti: in media il 36% di tali costi. E tuttavia i ricercatori. quasi sempre, sono riusciti sinora a reperire integrazioni economiche che consentissero di affrontare lo svolgimento del progetto nella sua interezza.

Si è andata costituendo così una rete italiana di ricerca CF, con alcuni significativi collegamenti ed integrazioni con gruppi di ricerca stranieri. Sono stati oltre 300 i ricercatori complessivamente coinvolti nei 77 progetti e circa 80 i gruppi di ricerca (laboratori e centri clinici) distribuiti in quasi tutte le regioni italiane. Si sono andate impostando nuove collaborazioni, sono andati crescendo i progetti policentrici, con preziose integrazioni tra discipline e competenze diverse. Questo

REDAZIONE: Tecla Zarantonello 045 8123438

CONSULENZA SCIENTIFICA: Gianni Mastella, Graziella Borgo

**REALIZZAZIONE GRAFICA: Paolo Tosi** 

STAMPA: Tipolitografia Artigiana snc di Menegoi Giorgio e Danilo - Via Monte Carega, 8 San Giovanni Lupatoto (VR)

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

crediamo sia stato il risultato più significativo di questa prima fase dell'iniziativa italiana per la ricerca CF: riteniamo che questa rete possa costituire una base importante per cimentarci in futuro verso nuovi traguardi, aperti anche a più ampie collaborazioni europee.

L'investimento economico per la parte ricerca da della Fondazione negli ultimi 5 anni è stato complessivamente di circa 3 milioni di euro. Certamente ancora poco rispetto agli obiettivi ed ai bisogni, ma significativo per il modo con cui tali risorse sono state reperite. Vi hanno contribuito migliaia di persone, in buona parte persone direttamente o indirettamente coinvolte dalla malattia. Si sono attivate migliaia di piccole o grandi iniziative per sensibilizzare e raccogliere fondi. Vi è stata una coralità di risposta al di sopra delle attese, stante la difficoltà di comunicare alla popolazione i bisogni di ricerca per una patologia umana molto seria ma ancora sconosciuta ai Di grande significato l' "adozione" (sostegno economico finalizzato), parziale o totale, di ben 48 dei 77 progetti , ad opera di Aziende, Delegazioni della Fondazione, Associazioni regionali CF, Fondazioni bancarie, Istituti scolastici e privati.

Le aree di ricerca affrontate in questo percorso sono state le più sensibili: da quella della fisiopatologia CFTR e degli studi preclinici di correzione del difetto di base, a quella della microbiologia di base e clinica, a quella dell'infiammazione ed all'area della genetica molecolare applicata. L'ambito clinico ed epidemiologico ha avuto pure i suoi primi significativi approcci, ma occorre dire che questa rimane l'area che trova tuttora difficoltà a decollare in Italia. Le opportunità sono molte: l'esistenza di molti centri clinici dedicati alla fibrosi cistica, con una cultura clinica assai qualificata, con strumenti sociali di racimportanti (la Società Italiana FC, i suoi gruppi di lavoro), un registro epidemiologico nazionale con 18 anni di storia, al quale la Fondazione ha dato un non piccolo contributo di natura economica e formativa,

legge speciale che "prescrive" e incoraggia e, in parte, finanzia la ricerca clinica. C'è da chiedersi quali siano le ragioni di questo relativo impasse della ricerca clinica e quali siano le azioni da mettere in atto perché maturi attitudine dei clinici (e non solo dei clinici) italiani a cimentarsi con importanti progetti di ricerca clinica ed epidemiologica.

Forse è venuto anche il momento in cui i ricercatori attivi entro ciascuna delle aree "sensibili" di ricerca si trovino a fare insieme il punto su ciò che merita oggi perseguire come sviluppo di studio, con l'intento di individuare linee strategiche comuni e rilevanti e con l'obiettivo ultimo di elaborare progetti integrati sui quali investire in futuro con minor dispersione di energie e risorse e maggiore probabilità di contribuire a significativi avanzamenti di conoscenza, possibilmente trasferibili dagli studi di base alle persone malate.

#### Gianni Mastella

(Direttore scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

### L'intervista

## Vorrei vivere una vita...

## lunga tanto da invecchiare

UNA SPERANZA CONCRETA PER IL FUTURO: STRUMENTI E STRATEGIE PER LA CURA DELLA FIBROSI CISTICA NEGLI ADULTI

eggo in una relazione presentata in un recente convegno sulla Fibrosi Cistica che uno degli aspetti più evidenti e attuali della malattia è che sta diventando, sempre di più, una malattia anche degli adulti. Questo radicale cambiamento si manifesta in proporzioni sempre maggiori di anno in anno ed è dovuto all'aumento della durata della vita delle persone affette da fibrosi cistica (FC). I dati del Registro Italiano della Fibrosi Cistica del 2004, indicano che su un totale di 4099 pazienti viventi, 1742 (che corrispondono al 42%) hanno superato i 18 anni. E di questi che hanno superato i 18 anni, 172 (corrispondenti al 9.8%) hanno superato i 40 anni. La situazione negli Stati Uniti è molto simile: il 40.2% dei pazienti ha un'età superiore ai 18 anni.

Si può dire che oggi la Fibrosi Cistica è una malattia con cui si può convivere e diventare adulti, guadagnandosi giorno per giorno, con cure mirate, disciplina ferrea, farmaci e con l'aiuto di medici preparati, la vita. Mi chiedo, da persona che ha questa malattia ed è over 30, se la FC sia anche una patologia con cui si possa invecchiare. La cura degli adulti è,

infatti, la moderna sfida delle équipes specializzate, ed è un tema affrontato sia nell'ultimo convegno europeo di Copenaghen che l'oggetto di alcune sessioni di lavoro del recente congresso italiano della FC (Firenze, 23-25 novembre). Quindi raggiungere "la terza età" in FC sta

diventando una prospettiva reale e non più una provocazione.

Ho l'opportunità di rivolgere domande su questo tema a tre specialisti italiani che si occupano della cura degli adulti in tre diverse aree geografiche (Torino, Firenze e Napoli), e di chiedere loro come si può vincere questa sfida. Questa triplice intervista vede come protagonisti: il dr. Cesare Braggion, dal 2004 presidente della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica, il dr. Vincenzo Carnovale e la dr.ssa Barbara Messore, un pediatra, un geriatra, una pneumologa.



Cesare Braggion:

Ha lavorato nel Centro FC di Verona dal 1982 al 2006; da settembre di quest'anno è responsabile del Centro Regionale di Riferimento per la FC della Toscana. Ha sviluppato in particolare il campo della fisiopatologia respiratoria e della riabilitazione respiratoria in FC.



Vincenzo Carnovale:

Specialista in Geriatria, dal 1997 lavora presso l'Unità Specialistica Fibrosi Cistica dell'Adulto (cattedra di Geriatria del Policlinico Federico II di Napoli).



Barbara Messore:

pneumologa, in collaborazione con Bianca Grosso lavora presso il Centro Regionale Adulti FC, inserito nella Clinica Universitaria di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell' Ospedale San Luigi di Orbassano (TO). Il Centro è diretto dalla prof. Virginia De Rose.

A cosa è dovuto l'allungamento della vita dei pazienti con Fibrosi Cistica? Alla maggior longevità, che è molto lontana dalla media della popolazione nazionale, corrisponde anche una migliore qualità vita? Sono superiori a un tempo anche gli strumenti di cura e di assistenza?

#### **Braggion**

A mio avviso sono tre gli elementi che hanno migliorato quantità e qualità di vita dei malati FC: concentrare la diagnosi e l'assistenza nel Centro specialistico di riferimento, diagnosticare la malattia in tempi sempre più precoci soprattutto attraverso lo screening alla nascita e, oggi come domani, il trapianto di polmoni.

Oggi lo screening neonatale consente di diagnosticare neonati molto spesso asintomatici,

con un grosso vantaggio in termini di possibilità di ritardare l'insorgenza dei sintomi. Sotto il profilo degli strumenti di cura e assistenza non ci sono molti cambiamenti rispetto al passato: applichiamo alcune terapie che esistevano anche 15 anni fa. La differenza, il salto qualitativo, lo fa l'applicazione sistematica delle cure secondo principi e protocolli condivisi da tutti i centri. La possibilità odierna di applicare al meglio e rendere più efficienti le terapie esistenti, (controllandone gli effetti anche con ricerche cliniche mirate, che valutano i risultati in base ad evidenze scientifiche e non valutazioni soggettive, *ndr*) è un elemento cruciale per l'allungamento della vita, in attesa di cure più radicali che sono attualmente oggetto di ricerca e che speriamo più incisive. Il centro specialistico per FC consente di applicare con sistematicità in una struttura dedicata le terapie più indicate per il malato.

#### Carnovale

Anche secondo me è stata importante ed è importante l'istituzione Centri di Riferimento per la cura ed il follow-up dei pazienti. A quello che ha detto il Dr. Braggion aggiungerei come importanti nell'allungare la vita dei malati due interventi: il trattamento sistematico ed aggressivo delle infezioni broncopolmonari, che comporta una più lenta evoluzione della malattia polmonare, e una maggiore attenzione agli aspetti nutrizionali e gastroenterologici della malattia (disponibilità di nuove formulazioni di estratti pancreatici e di tecniche di nutrizione clinica). Tutto ciò comporta anche un miglioramento della qualità di vita del paziente, che

sempre più spesso raggiunge l'età adulta inserendosi anche nell'ambiente socio-lavorativo.

#### Messore

É stato il miglioramento delle cure in età pediatrica a indurre un reale aumento della sopravvivenza e una migliore qualità di vita degli adulti FC. In altre parole, il malato FC diventa "grande" in condizioni migliori di prima, con conseguenze meno gravi della malattia con cui è nato. Inoltre, ai fattori già citati dai miei colleghi aggiungerei la diagnosi di forme atipiche della malattia, ad esordio più tardivo e in alcuni casi più "lievi", che spesso giungono misconosciute sino all'età giovanile o adulta. Molti dei miei pazienti studiano, hanno concluso l'università, lavorano, hanno costruito un nuovo nucleo famigliare, alcuni hanno figli.

Dall'età pediatrica alla Lterza età, il salto è lungo e disseminato di ostacoli. Esistono delle linee guida che possono facilitare il percorso? Cosa differenzia la FC nel bambino dalla stessa patologia nell'adulto, solo il progressivo aggravarsi dei sintomi? quali sono i presupposti necessari per la cura di noi adulti, per prolungare la nostra vita e migliorarne la qualità?

#### **Braggion**

Il paziente adulto richiede maggiore attenzione del bambino, soprattutto per rispondere alle sue esigenze di maggiore autonomia di scelta nella gestione della patologia: il medico spiega e propone la terapia individuata, ma è il singolo che decide. La terapia, anche quotidiana, va calibrata sulle specifiche esigenze di vita del malato e questo permette di conciliare di più vita e malattia e quindi in definitiva un miglioramento della

qualità della vita. Per quanto riguarda poi i "presupposti" necessari per migliorare ulteriormente le cure degli adulti FC, penso importante: ottimizzare e promuovere la ricerca per il trapianto, che in futuro potrà garantire sempre migliori risultati; promuovere la ricerca a tutti i livelli (organizzativa, clinica e "di base") per trovare e valutare l'efficacia di nuovi strumenti. In tutto questo comunque è fondamentale che centri pediatrici e centri per adulti siano strettamente in collaborazione ad ogni livello.

#### Carnovale

In Italia esistono già da tempo centri specializzati per la diagnosi e la cura dei soli pazienti adulti (Milano, Torino, Napoli), svincolati dal corrispondente centro pediatrico. Di recente si è costituita nell'ambito Società Italiana Fibrosi Cistica una "Commissione adulti FC", con lo scopo di valutare ed approfondire le specifiche problematiche dell'adulto affetto da FC e di uniformare gli standards assistenziali nelle diverse strutture di cura. Sono prblemi caratteristici dell'adulto:la sessualità, la fertilità, in generale l'accettazione della malattia e la compliance alla terapia; le complicanze di vario genere e natura (cardiovascolari, urologiche e ginecologiche, reumatologiche, osteo-articolari, metaboliche, epatiche, diabetiche); l'inserimento nel mondo del lavoro e la possibilità, una volta conseguito. di mantenerlo anche se le condizioni di salute non sono brillanti. I presupposti necessari per far fronte in modo adeguato a tutte queste problematiche, garantendo al paziente una buona qualità di vita, stanno nella collaborazione tra le diverse esperienze dei medici che, con le competenze delle specifiche discipline a cui appartengono, si occupano di adulti FC.

Messore

Il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta è molto delicato sia per il paziente che per i genitori. Questi ultimi, abituati a dover esercitare il proprio "controllo genitoriale" per garantire l'applicazione delle cure al bambino, si trovano spesso spaesati di fronte alle istanze di autonomia dei figli cresciuti. che rivendicano anche le proprie scelte personali e di salute. Tale passaggio è un momento critico anche per l'équipe medico-infermieristica: nella transizione tra due fasi di vita, il paziente rivendica una maggiore centralità ed autonomia nella gestione della patologia. L'ingresso nel mondo adulto risulta difficile anche perché spesso coincide con il momento in cui vi è una diminuzione della funzionalità respiratoria. Proprio quando si fanno pressanti le esigenze di inserimento nel mondo del lavoro, di distacco dalla famiglia di origine e di ricerca e attuazione di un nuovo nucleo familiare. Proprio in questa fase si può verificare una riduzione della compliance terapeutica anche per una drastica contrazione del tempo a disposizione da dedicare alle necessarie cure. Il presupposto per una buona assistenza agli adulti FC è una grande disponibilità del centro e dei medici sui vari versanti terapeutici in cui sono chiamati ad intervenire.

Qual'è il modo migliore per mettere a disposizione una struttura con un team dedicato agli adulti? Quali sono i professionisti che dovrebbero affiancare lo specialista in FC e formare questa squadra multidisciplinare? quali le istanze più urgenti, le complicazioni più comuni da affrontare?

#### **Braggion**

In una Regione dove i pazienti sono 200 o 300, come in Toscana, va valutato quanto sia efficiente separare nettamente i pazienti pediatrici dagli adulti attivando due strutture ed équipe distinte. Sembrerebbe più logico mantenere un unico team per la FC e identificare aree di degenza diverse, quella pediatrica e quella per adulti, dove sia più facile e rapido l'accesso a consulenti e tecnologia adatti alle diverse età.

Il team multidisciplinare FC (medico, infermiere, fisioterapista, psicologo, dietista, assistente sociale) coordina l'assistenza nelle due aree di degenza, svolge i controlli di salute in Ambulatorio-Dav Hospital per bambini ed adulti, offrendo in questo modo continuità nella presa in carico. Le figure professionali in grado di affrontare istanze e complicanze tipiche del paziente adulto sono ginecologo/andrologo, diabetologo, nefrologo, chirurgo toracico, équipe del trapianto, pneumologo.

In realtà diverse, con un numero maggiore di pazienti, si può ipotizzare di avere due équipes distinte, ma resta centrale la necessità che siano collegate fra di loro.

#### Carnovale

Partendo dalla mia esperienza di geriatra, ho riscontrato una corrispondenza clinica tra il paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica ed il paziente anziano, fragile in termini di comorbilità (= presenza di più malattie insieme), necessità di polifarmacoterapia, ospedalizzazioni, stato nutrizionale, disabilità, stato sociale critico. Per questo sostengo con fermezza la necessità di centri per adulti, dove i medici siano preparati a queste caratteristiche dei malati. Sono convinto che la permanenza dei pazienti adulti nei centri pediatrici ritardi la loro maturazione psicologica e poi sia rischiosa per il paziente pediatrico, per la possibilità di contagio da germi altamente patogeni e multiresistenti, la cui frequenza aumenta con l'età.

#### Messore

L'innnalzamento dell'età media dei pazienti con FC comporta problematiche nuove vanno risolte sia con nuove modalità organizzative sia con nuove figure professionali che portino nell'assistenza del malato FC il contributo dei rispettivi campi di specializzazione. Mi riferisco, ad esempio, alle problematiche relative alla riproduzione e all'infertilità maschile e alle gravidanze nelle donne FC: e poi occorre stabilire collaborazione con nuovi specialisti. Faccio alcuni esempi: a Torino sono stretti i rapporti con l'anestesista specialista in terapie palliative, necessario per l'impianto di accessi venosi centrali, e con gli specialisti già citati da Braggion (diabetologo, reumatologo, nefrologo, endocrinologo, gastroenterologo, otoiatra). Naturalmente con i chirurghi toracici e con l'équipe dedicata a trapianti d'organo abbiamo collaborazione stabile. L'apporto specialistico di psichiatra e psicologo sono irrinunciabili nell'affrontare i momenti più difficili legati sia alla FC che a problemi personali. É fondamentale l'intervento e l'appoggio dell'assistente sociale.

Quanto conta la "continuità assistenziale" da parte del Centro specialistico per un paziente adulto? Il rapporto medico-paziente può influenzare direttamente l'individuazione e l'ottimizzazione dei trattamenti?

#### Braggion

La continuità assistenziale del Centro di riferimento è fondamentale: il "regista" che segue l'adulto con Fibrosi cistica è sicuramente lo specialista del Centro. Questa regia viene mantenuta anche quando emergono problemi prioritari come la necessità di trapianto. E' indispensabile un efficiente collegamento con il Centro Trapianti, che ha la responsabilità sulla terapia immuno-soppressiva e anti-infettiva ma che condivide con lo specialista FC le scelte. poiché molti aspetti clinici del pre-trapianto (per esempio quello cruciale del timing della lista d'attesa) e del post-trapianto sono determinati dalla malattia di base. Anche il rapporto costante tra lo specialista e il paziente adulto è molto importante: non ci sono altri sistemi per individualizzare le cure. L'alternativa è procedere con l'applicazione di protocolli standard. Ciò stride anche con la realtà della malattia, la sua grande eterogeneità di sintomi e di evoluzione.

#### Carnovale

Il rapporto medico-paziente rimane al centro di ogni tipo d'intervento, che sia strettamente medico o psicologico. Anche i termini di questo rapporto si modificano in età adulta, perchè il paziente maggiorenne ha il diritto di decidere autonomamente della sua vita. e dunque di essere informato dal medico direttamente di ogni proposta e scelta di cura. Solo la massima chiarezza ed apertura con il paziente potrà garantire al medico la fiducia necessaria per l'adesione completa da parte del paziente ai programmi di cura.

#### Messore

Trattandosi di una patologia cronica evolutiva è fondamentale la continuità assistenziale e il follow up nel centro FC di riferimento. Le esigenze di un paziente adulto con patologia cronica devono contemperare anche le necessità dettate dagli impegni di studio o di lavoro e di famiglia (intesa come nuovo nucleo familiare e come famiglia di origine che nel frattempo "invecchia"). Il Centro di

riferimento deve garantire una grande disponibilità in termini di programmazione dei controlli, spesso con necessità di rivoluzionare in poco tempo tutta l'agenda degli appuntamenti ambulatoriali e/o di DH e di ricovero, e nel seguire pazienti che passano periodi di tempo lontani dal centro per ragioni di studio-lavoro o anche di vacanza. A Torino ci sentiamo in dovere, qualora le condizioni cliniche lo consentano e le proposte non siano eccessivamente avventurose o controindicate per specifici problematiche inerenti la patologia, di non ostacolare in alcun modo esperienze lavorative o di svago anche all'estero, fornendo ai pazienti il nostro appoggio telefonico anche a distanza, segnalando la presenza di Centri FC nell'area interessata e fornendo relazioni cliniche in inglese. Per i pazienti che passano lunghi periodi lontani dal centro è possibile proseguire il follow up specialistico prendendo visione via fax di accertamenti eseguiti in altra sede. Ci rendiamo, inoltre, sempre disponibili a contattare il pronto soccorso o l'ospedale cui il paziente abbia dovuto rivolgersi in caso di problema acuto legato direttamente alla FC o ad altro evento (trauma sportivo, incidente stradale). In pratica vorremmo che il nostro paziente potesse vivere una vita il più possibile normale, pronti a rincorrerlo o a rintracciarlo qualora sia necessario. Anche guando il paziente debba sottoporsi a interventi chirurgici, ad esempio ad un'operazione ortopedica, forniamo all'equipe che lo seguirà in quel frangente la nostra relazione clinica, il supporto telefonico, i consigli terapeutici guidati a distanza.

Avere un buon rapporto medico- paziente permette di stabilire strategie, piani terapeutici e programmi di follow up che interferiscano il meno possibile con le esigenze cliniche e psicologiche peculiari del paziente. Rientra in questo ambito la possibilità di gestire al domicilio cicli di terapia endovenosa. Il presupposto fondamentale per il pieno successo del trattamento domiciliare sono, oltre all'indispensabile supporto del medico curante e del servizio infermieristico di assistenza domiciliare, la conoscenza del paziente ed il suo grado di collaborazione con il centro.

Vorrei chiudere l'intervista con una sfida che è una speranza: possiamo pensare ad una "terza età" in Fibrosi Cistica? O meglio, quali sono oggi le prospettive di un adulto malato?

#### **Braggion**

La "terza età" è già una realtà da qualche anno per alcuni pazienti. E ci sono tutte le premesse perché nel tempo lo diventi per la maggior parte dei pazienti.

#### Carnovale

Le prospettive per un paziente affetto da fibrosi cistica sono migliorate enormemente negli ultimi anni, sia in termini di qualità che di durata della vita. La prognosi della malattia è comunque legata al tipo di mutazione genica, alla gravità con cui si manifesta, alla natura degli organi ed apparati interessati e, quindi, all'evolutività clinica.variabile da caso a caso. Ma i passi in avanti di cui abbiamo detto prima hanno permesso un notevole aumento dell'età media, e questo ci fa sperare positivamente sull'evoluzione anche futura di questo trend favorevole. Credo sia importante sottolineare in questo anche l'importanza del trapianto polmonare ed epatico che offre un'ulteriore chance.

#### Messore

La FC è patologia complessa e variabile e la prognosi resta per

ogni individuo con FC poco prevedibile. Ma è vero che nel centro in cui opero molti sono i pazienti in età superiore a 40 anni. Tra questi, alcune donne sono diventate nonne. Anche se siamo costretti ancora oggi ad assistere alla possibilità di "fallimenti" sul singolo paziente, si deve a ragione parlare dell' "invecchiamento" della popolazione FC.

Pur partendo da una diversa spe-

#### CONCLUDENDO...

cializzazione, i tre esperti intervistati dimostrano che esistono dei capisaldi per la cura e la qualità della vita dei pazienti adulti. I Centri di riferimento per l'assistenza e il follow-up dei pazienti; le terapie applicate in maniera controllata e aggiornata: un'équipe multidisciplinare di specialisti e un'attenzione particolare alla necessità di conciliare la vita con le cure che la malattia richiede. I tre specialisti, pur operando dal nord al sud Italia, aprono una finestra comune: al momento possiamo combattere con armi efficaci contro "l'alieno", ancora non possiamo sconfiggerlo ma ogni anno di vita conquistato è un passo che ci fortifica nella lotta. Prendo a prestito la definizione che Oriana Fallaci ha dato del proprio male incurabichiamandolo appunto "l'Alieno". Nel mio piccolo, ho sempre pensato alla FC come a un drago: penso di ospitare una specie di drago dormiente, subdolo e maligno. Quando si sveglia sputa fuoco e infiamma i

Intanto penso che gli strumenti e i dati di oggi aiutino a sperare di raggiungere la "terza età". Mezzi che penso possano essere potenziati se applicati in un cen-

polmoni finché un novello San

Giorgio, il medico, non riesce ad

averne ragione e riassopirlo. Così aspetto un San Giorgio della

ricerca scientifica che possa

finalmente portare l'arma riso-

lutiva.

tro specializzato nella cura degli adulti. Una specie di quartiere generale dell'ordine di San Giorgio-FC. Qui mi piacerebbe trovare un'équipe di riferimento, con specialisti preparati ad affrontare bisogni e istanze peculiari delle persone "mature": i pazienti che invecchiano con la Fibrosi Cistica, lavorando e avendo anche famiglia, affetti, vita da vivere. Un centro non inteso solo come luogo fisico ma anche come "topos scientifico", dove operino medici preparati. Dallo specialista in FC allo psi-

chiatra, dal diabetologo al ginecologo, dalle infermiere per adulti alle fisioterapiste. In linea con quanto detto dai medici intervistati che ogni giorno combattono con noi per vincere la sfida futura: fare invecchiare bene l'adulto con FC. V.A.

## IV<sup>a</sup> Convention d'autunno dei Ricercatori Italiani in Fibrosi Cistica

Verona, 17-18 novembre 2006

Il 17 e 18 novembre scorso, la bella sala convegni della sede della Confindustria a Verona ha ospitato la quarta Convention dei ricercatori italiani impegnati in ricerche finanziate dalla Fondazione. Dei 77 progetti sostenuti dalla Fondazione dal 2002 al 2006, 44 sono stati presentati e discussi nella Convention: si è trattato di progetti appena conclusi oppure ancora in corso d'opera, ma anche dei 24 progetti selezionati nel 2006. Il raduno ha consentito di avere un panorama pressoché completo di come si muove la ricerca sulla fibrosi cistica in Italia e di discutere nuove linee di ricerca, con il vivace contributo dei 150 ricercatori presenti.

Il presidente del comitato scientifico, prof. Antonio Cao, ed un altro membro autorevole dello stesso comitato, il prof. Giorgio Berton, hanno prodotto alcuni commenti al lavoro svolto, che qui pubbliciamo.

Un bilancio della produzione scientifica di 4 anni di ricerca FFC (2002-2005)

La sala della Convention presso la sede Confindustria di Verona



Manifesto della Convention

a Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC) ha incominciato nel 2002 a finanziare progetti di ricerca. Inizialmente il numero dei progetti finanziati è stato molto limitato (4 nel 2002) per poi crescere a 13 nel 2003, 19 nel 2004, 17 nel 2005 e 24 nel 2006. Dal 2003 le domande presentate sono state formulate sulla base di un bando riportante indicazioni precise sulla modalità di presentazione della domanda e

l'iter di valutazione (vedi anche Notiziario FFC del 16 Agosto 2006). E' presto per fare un primo bilancio del contributo che le ricerche finanziate hanno portato al progresso delle ricerche sulla FC. E' utile però riflettere brevemente su alcune "regole" condivise che sostengono il finanziamento della ricerca.

Innanzitutto gualsiasi ente finanziatore (e questo vale in particolare per la FFC che ha iniziato la sua attività da pochi anni) valuta progetti. Un progetto parte da una lettura critica delle conoscenze già note, identifica un obiettivo da chiarire, propone una strategia sperimentale per farlo. In prima istanza è solo dalla valutazione di questi elementi che deriva la decisione di "give her/him a try" ("offrigli un tentativo" ndr). Aiuta in questa fase soltanto l'elemento oggettivo della competenza del proponente (esperienza precedente, pubblicazioni, etc.), ed eventualmente dei suoi collaboratori, e la fattibilità del progetto (strutture ed apparecchiature disponibili, etc.).

Non ho dubbi che questa prima regola sia stata rispettata con attenzione. I progetti sono stati valutati in profondità e secondo modalità utilizzate dai principali enti nazionali e internazionali di finanziamento della ricerca. Come è ovvio accadesse, i finanziamenti finora assegnati sono andati per lo più a ricercatori con un solido curriculum scientifico e che per la gran parte lavorano in Istituzioni di rilievo.

Qual è l'esito di un buon progetto di ricerca? Certamente un buon prodotto; e il più misurabile prodotto della ricerca è una pubblicazione scientifica, la valutazione della quale non è sempre facile ma che può comunque essere, per lo meno in prima approssimazione, espressa un'unità con di misura quantitativa, vale a dire il famoso (o per alcuni "famigerato") "impact factor" (IF). Si è discusso e si discute tuttora animatamente nella comunità scientifica sull'uso eccessivo del IF nella valutazione del "successo" della ricerca. Ai critici del

IF ho sempre opposto il banale ragionamento che Nature e Science, le due riviste scientifiche di maggior prestigio, hanno un altissimo IF e chiunque faccia ricerca vorrebbe pubblicare sempre su una di queste due riviste.

Prima del prodotto c'è qualcosa d'altro che la buona ricerca genera? Certo. Concentra motivazioni e capacità sulla soluzione di un problema. Crea competenze orientate, diffonde conoscenze, favorisce contatti e collaborazioni che creano quella sorta di "terreno coltivato" sul quale, perlomeno in questa parte del mondo, l'uomo ha deciso di condurre la sua battaglia per il progresso della conoscenza e contro la malattia e la sofferenza. Ouesto risultato della buona ricerca è più difficilmente misurabile, anche se si potrebbe pensare alla definizione di unità di misura anche per questo. E' quindi inevitabile, e però corretto, tornare al prodotto. Da questo "terreno coltivato", pur secondo tempi non sempre prevedibili e talvolta lunghi, devono sbocciare buone pubblicazioni scientifiche.

Come è andata la ricerca sulla FC finanziata dalla FFC in termini di analisi quantitativa del prodotto? Escludendo le domande relative al 2006, nel



Il dott. Roberto Loi relatore di uno studio sulle staminali e il dott. Massimo Conese, moderatore.

periodo 2002-2005 la FFC ha finanziato in totale 53 progetti (3 ricercatori principali hanno ottenuto fondi sia nel 2002 o 2003 che nel 2005). I lavori complessivi pubblicati su riviste elencate nel Journal Citation Report del ISI Web of Knowledge fino ad ottobre 2006 sono stati 38 (altre 6 pubblicazioni sono uscite su riviste non comprese in quell'elenco), con un IF totale di 179,12 e medio (IF/pubblicazione) di 4,71. Come detto all'inizio, è ancora presto per fare un primo bilancio, però questi freddi numeri, volutamente non scomposti in analisi più dettagliate, qualco-



Il dott. J.V. Luis Galietta nel suo intervento sulle nuove terapie farmacologiche

sa dicono. Suggeriscono che il numero di lavori pubblicati su riviste di alto impatto scientifico è ancora un po' basso (0.75 pubblicazioni per ricercatore finanziato), soprattutto considerando che a ciascun "group leader" fanno riferimento in varia misura numerosi altri ricercatori (oltre 250 nel periodo considerato). Va tuttavia ricordato che parecchi studi sono ancora in corso o da poco

avviati e non dispongono pertanto di risultati completi e controllati da comunicare attraverso la letteratura scientifica. Ritengo invece buono l' IF medio. Gene Therapy ha un IF di 4,8, Journal of Biological Chemistry di 5,8. 4,7 di IF medio indica quindi che la ricerca italiana sulla FC esce su buone riviste, in alcuni casi eccellenti. Partiamo da qui, da questo elemento di soddisfa-

zione. Il Comitato Scientifico della FFC avrà modo di fare analisi più puntuali. Credo però che dal 2007 l'esame dei progetti dovrà essere accompagnato in maggior misura da quello dei prodotti.

#### Giorgio Berton

(Professore di Patologia Generale, Università di Verona, membro del Comitato Scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

### Commenti del Prof. Antonio Cao Un bilancio della Convention

#### Introduzione

Siamo qui riuniti per la IV° Convention autunnale dei ricercatori italiani per la fibrosi cistica. Ci attendono due giornate dense di interventi e certamente intellettualmente stimolanti. Dobbiamo sottolineare anzitutto che la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica in questi ultimi 4 anni ha svolto un ruolo eccezionale nello stimolare la ricerca di base ed applicata riguardante la CF, nell'aggregare i ricercatori italiani nel campo verso l'organizzazione di progetti multicentrici e nel reclutare ricercatori di base per affrontare problemi collegati o propri della CF. La Fondazione ha svolto il suo compito fondamentale, che è a mio avviso quello di sostenere progetti sia di base che applicati, finalizzati allo scopo sia di migliorare le terapie attualmente applicate che di trovare nuove vie che conducano alla guarigione. Come in altre malattie genetiche, dopo il 1989, anno in cui venne scoperto il gene (CFTR) responsabile della CF, il progresso della conoscenza nel campo è stato rapido ed entusiasmante. Tuttavia, negli ultimi anni si è verificata una relativa stagnazione per le ovvie difficoltà che si incontrano a definire i problemi irrisolti ed in modo preminente quelli che

riguardano le terapie farmacologiche, geniche e cellulari che potrebbero portare alla guarigione.

Le ricerche finanziate dalla Fondazione in questo anno si collocano nel contesto delle grandi tematiche internazionalmente sviluppate: la biologia cellulare e la fisiopatologia della proteina CFTR, i progetti di terapia farmacologica, la terapia genica, la terapia cellulare somatica, la microbiologia di base, la microbiologia clinica, la ricerca clinica ed epidemiologica, gli studi della infiammazione e la genetica molecolare applicata.

Analizzando la produzione scientifica prodotta fino ad ora dai ricercatori finanziati dalla Fondazione possiamo affermare che le ricerche pubblicate sono molto diversificate, variando da realizzazioni di modesto livello scientifico a punte di vera eccellenza che hanno contribuito ad allargare le nostre conoscenze sulla CF e sono state pubblicate in riviste internazionali di elevato impatto. Le linee di ricerca che mi sono sembrate maggiormente produttive e di cui sentiremo parlare nel corso di queste giornate sono a mio avviso: la terapia genica con vettori lenti-



Annamaria Bevivino, Fiorentina Ascenzioni e Alessandra Bragonzi, relatrici su ricerche di microbiologia e di terapia genica

virali, anche se i risultati fino ad ora conseguiti sono estremamente modesti, le prospettive di uso di cellule staminali mesenchimali eventualmente corrette al locus CFTR con ricombinazione omologa attraverso un processo di transdifferenziazione in senso epiteliale, la regolazione della proteina CFTR attraverso interazione proteina-proteina ed i suoi rapporti col citoscheletro, l'identificazione e l'analisi del meccanismo di azione di diverse molecole che agiscono come correttori o attivatori del canale CFTR, le iniziative di correzione di mutazioni causa di splicing abnorme attraverso modulazione di fattori regolatori e lo studio di fattori modificatori del fenotipo. Incidentalmente, ricerche pubblicate di recente negli Stati

Uniti hanno dimostrato la validità di questo approccio dimostrando come circa il 10-20% della variabilità del fenotipo polmonare sia legato a variazioni di sequenze del gene codificante per TGFb1. Sempre degne di interesse le ricerche sull'effetto positivo non antibatterico dell'azitromicina sul fenotipo polmonare attraverso interferenza sul trasporto ionico, tramite azione sulle proteine di giunzione intracellulare, con un ruolo diretto antinfiammatorio o come antagonista del quorum sensing di PA o BCC. Molto rilevanti anche le ricerche di microbiologia di base. riguardanti il quorum sensing di PA e BCC specie per lo sviluppo possibile di terapie antibatteriche innovative e le ricerche di proteomica e genomica relative a PA e BCC, condotte con tecniche molecolari sofisticate, quali microarray e RNAi, tese ad identificare nuovi bersagli batterici di terapie alternative, quali ad esempio gli oligonucleotidi antisenso.

Lo sviluppo in questo campo è documentato da un recente articolo, pubblicato sulla rivista Science, sulla scoperta di un nuovo gene di PA che codifica per un fattore di virulenza secreto la



Bianca Maria Rotoli, relatrice su una ricerca in tema di correzione della proteina CFTR mutata

cui espressione aumenta nel corso di infezione cronica polmonare in pazienti CF (gene VAS= virulence associated secretion gene). Un certo interesse suscitano anche gli studi sulle basi molecolari e cellulari del processo infiammatorio polmonare. Un contributo allo sviluppo della diagnostica molecolare è rappresentato da quelle ricerche che applicando nuove metodiche diagnostiche hanno consentito di identificare nuovi riarrangiamenti strutturali causa del fenotipo CF e così di allargare la percentuale delle mutazioni identificate. Come è stato già affermato da altri la ricerca clinica appare decisamente carente. Con molta franchezza ritengo che l'unica ricerca clinica importante per la CF sia quella relativa alla applicazione in pratica clinica di nuove terapie alternative una volta che queste verranno sviluppate e saranno disponibili. Per chiudere questa mia introduzione vorrei sottolineare la necessità di puntare su giovani ricercatori, formatisi in Centri di eccellenza italiani e stranieri, poiché solo i giovani hanno quella fantasia e immaginazione per sviluppare nuove vie di conoscenza come è stato dimostrato recentemente dal premio Nobel vinto giovani ricercatori due (Andrew Fire e Craig Mello) per la scoperta del fenomeno della RNA interferenza.

#### Conclusioni

Nel chiudere queste due splendide giornate di studio, ricerca e confronto vorrei a nome di tutti ringraziare anzitutto Gianni Mastella, il cui ruolo di promotore e animatore della Fondazione per la ricerca CF è incalcolabile. Del pari dobbiamo esprimere un forte ringraziamento a Vittoriano Faganelli senza il quale la Fondazione non sarebbe mai esistita. Un ringraziamento deve anche essere espresso con intensità a tutti i collaboratori di Gianni tra cui Graziella Borgo,

Gabriella Cadoni. Adolfo Tombari, Marina Giacopuzzi, Antonella Milanesi, Emanuela Avesani, Paola Dalle Pezze per l'organizzazione dell'incontro ma specie per la loro dedizione e disponibilità nel lavoro quotidiano per la Fondazione. Un ringraziamento a tutti i ricercatori che hanno presentato le loro ricerche e sono intervenuti attivamente nella discussione. Il congresso è stato nel complesso entusiasmante ed intellettualmente stimolante.

Le ricerche che mi hanno maggiormente colpito ed interessato (come prevedibile) sono state quelle relative a: lentivirus come vettori della terapia genica, vettori genomici, terapia con cellule staminali autologhe corrette, regolazione del gene CFTR attraverso interazione proteina-proteina, prospettive di terapia farmacologia con correttori ed attivatori, studi strutturali del gene CFTR con la prospettiva della sua cristallizzazione, ricerche sul ruolo non antibatterico della azitromicina, studi di genomica e proteomica di PA e BCC che aprono nuove prospettive di terapia, analisi del biofilm e del guorum sensing anch'esse promettenti per nuovi interventi farmacologici, correzione con metodiche molecolari a livello di mRNA gli splicing abnormi determinati da alcune mutazioni, studi molecolari e cellulari sulla infiammazione, ruolo antinfiammatorio della Lipoxina, identificazione di nuovi difetti molecolari dovuti a riarrangiamenti, studi su geni determinanti modificazioni del genotipo.

Ancora grazie a tutti i partecipanti per queste splendide giornate di studio e per le prospettive di ricerca che esse contribuiscono a delineare.

Antonio Cao Pediatra e Genetista. Direttore di Neurogenetica e Neurofarmacologia, Università di Cagliari. Presidente Comitato Scientifico Fondazione FFC.

## ECHI di Convegni CF ......

## 20<sup>a</sup>

## Conferenza Nordamericana

## sulla Fibrosi Cistica a Denver



Il grande palazzo dei congressi a Denver, sede della conferenza CF.

Nei giorni 2-5 novembre 2006 si è tenuto a Denver (Colorado) il ventesimo Congresso annuale Fibrosi Cistica organizzato dalla US Cystic Fibrosis Foundation. Il Convegno ha visto la partecipazione, come sempre, di clinici e ricercatori provenienti da tutto il mondo, perché questo è considerato l'appuntamento scientifico più importante dell'anno nell'ambito di questa patologia: quasi 3 mila partecipanti. Denver, ai piedi delle Montagne Rocciose a 1600 metri di altitudine, si è presentata come una città luminosa, nel suo splendido profilo di grattacieli in mezzo al deserto, e inaspettatamente quieta. Immenso il Colorado Convention Center, con le sue spaziosissime sale impossibili da riempire nonostante la folla di congressisti. Il solito intenso susseguirsi di sessioni plenarie, di simposi e workshops paralleli (fino a 10 in contemporanea), di tavole rotonde nel precoce mattino e nelle ore di pranzo, di gruppi di lavoro la sera: la tipica filosofia americana di far rendere al massimo un costoso strumento di incontro e una grande opportunità di scambio.

#### Contributi in campo clinico-assistenziale

omplessivamente, per quanto riguarda gli argo-→ menti di più specifico interesse clinico, si può affermare che è stata data maggiore attenzione alla messa a punto di programmi e protocolli terapeutici già in uso, piuttosto che comunicazione di nuove strategie terapeutiche proponibili nella pratica quotidiana di assistenza. Nel dettaglio, i seguenti sono, tra gli argomenti trattati, quelli che abbiamo considerato di maggiore interesse.

#### a) Problemi infettivologici

Vaccino anti-Pseudomonas: da molti anni se ne parla e sono stati effettuati anche recentemente trial clinici, che non hanno portato però i risultati sperati. La strada non è stata però abbondonata e sono in preparazione nuovi vaccini con possibilità più elevate di impedire la colonizzazione delle vie aeree da parte di

questo germe. Si ipotizza la possibilità di somministrare il vaccino per via aereosolica.

<u>B.cepacia:</u> è stata ulteriormente definita la associazione tra tipi diversi di <u>B.cepacia</u> e capacità di provocare

preoccupanti infezioni dell'albero respiratorio.

Test in vitro di risposta degli antibiotici verso i maggiori patogeni in escreato: sono ulteriormente in via di perfezionamento test di laboratorio che permettono una maggiore accuratezza nella scelta della terapia antibiotica, da prescrivere in corso di riacutizzazione della broncopneumopatia (studio delle sinergie tra antibiotici e studio della loro attività, ricreando, in laboratorio, un



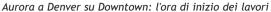
Visione dall'alto di una folla di congressisti CF in attesa di accedere alla funzione sociale.

ambiente simile a quello presente nelle vie respiratorie).

#### b) Problemi nutrizionali

E' stata effettuata la messa a punto di tutti i quadri patologici potenzialmente alla base di una alimentazione quantitativamente e qualitativamente inadeguata che, determinando un cattivo stato nutrizionale, grava in modo pesante sulla qualità di vita e la prognosi a distanza della Fibrosi Cistica. Particolare interesse è stato rivolto ai problemi psicolo-





gici che possono indurre disturbi alimentari.

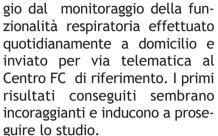
Insulina glargine: sono stati ripor-

italiano per valutare la reale indicazione all'utilizzo di questo nuovo approccio terapeutico.

Ormone della crescita: sono stati riferiti i risultati di uno studio multicentrico condotto in USA, volto a valutare l'efficacia dell'ormone della crescita (hGH) nel miglioramento dello stato nutrizionale e della funzionalità respiratoria in 63 pazienti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni. La terapia con hGH non ha compor-

tato sfavorevoli effetti collaterali, ma non ha determinato un miglioramento significativo nei parametri considerati della

Minicucci Centro Istituto "G. Gaslini",



tati i risultati preliminari dell'utilizzo di insulina glargine nella condizione di pre-diabete. caratterizzata da intolleranza glucidica. Nei 21 pazienti entrati finora nello studio per un periodo complessivo di oltre duecento mesi di follow-up, si è verificato un soddisfacente aumento di peso e non sono stati segnalati effetti collaterali di rilievo. E' in corso uno studio multicentrico

malattia.

Laura Responsabile Regionale Ligure FC Genova



Peter Durie e Paul Quinton moderatori di una sessione dedicata a "New Therapies"

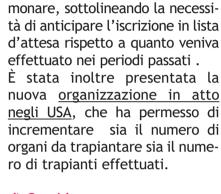
#### Contributi in ricerca di base e clinica verso terapie del difetto di base

a conferenza di Denver ha dedicato una larga parte alla comunicazione di risultati clinici preliminari di studi su farmaci di cui era stata dimostrata in precedenza, in vitro o su animali di laboratorio, efficacia nel compensare per vie alternative la funzione difettosa o mancante del canale CFTR. Ma anche studi preliminari di farmaci capaci di correggere la proteina CFTR difettosa per mutazione DF508 o di stimolarne l'attività ed infine di farmaci che curano le mutazioni stop. Segnaliamo succintamente alcuni studi che ci sono sembrati più maturi per una prospettiva terapeutica dei prossimi anni.

#### Farmaci che compensano per vie alternative la funzione difettosa del canale CFTR

- Denufosol. È una sostanza in grado di stimolare efficacemente canali alternativi per la secrezione di cloro, favorendo altresì la secrezione di mucina e ristabilendo la funzione di pulizia della superficie dell'epitelio respiratorio. Siamo già ad uno studio di fase III su 350 pazienti ed è forse questo il farmaco più maturo per un futuro impiego clinico per via aerosolica. I risultati sinora ottenuti sono di un'ottima tollerabilità, con qualche incoraggiante effetto sulla funzione respiratoria.

- MOLI1901. Si tratta di una



c) Trapianto polmonare

Sono stati ribaditi i criteri clinici

che devono indurre l'iscrizione in

lista d'attesa per trapianto pol-

#### d) Gravidanza

È stato ulteriormente confermato che la gravidanza può avvenire con successo in donne affette da Fibrosi Cistica, se vengono rispettati adeguati protocolli sul controllo delle infezioni e sul mantenimento di un buono stato nutrizionale.

#### e) Nuovi protocolli di intervento diagnostico e terapeutico

Telemedicina: sono stati riferiti i risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano in cui viene valutato se la qualità della vita e le condizioni generali del paziente possono trovare vantag-



Carla Colombo e Massimo Conese coordinatori di due sezioni del progetto europeo CF-EUROCARE



Una delle tavole rotonde dell'ora di pranzo (a destra Gerd Doering): le "brown bag round tables"

sostanza capace di stimolare un canale alternativo del cloro attraverso la mobilizzazione di calcio entro le cellule epiteliali. Siamo già ad uno studio di fase II, nel quale si è dimostrato la buona tollerabilità del farmaco somministrato per via aerosolica, con qualche beneficio misurabile nella funzione respiratoria dei pazienti trattati.

- Parion CF552-02. E' un farmaco (mesilato di pirazina-guanidina) che inibisce il canale del sodio (denominato ENaC) e quindi il riassorbimento eccessivo di sodio nelle cellule respiratorie. L'effetto che ne consegue è il trattenimento di acqua alla superficie dell'epitelio respiratorio con effetto idratante sulle secrezioni. E' in corso uno studio di fase Il su un centinaio di pazienti CF: i risultati su un primo gruppo di pazienti dicono che il farmaco, somministrato per via aerosolica, oltre che ben

Romina Fiorotto, Emanuela Bruscia (prime due a sinistra) (ora attive presso l'Università di Yale, USA) assieme ad Elena Copreni e Giulio Cabrini

tollerato, presenta effetti benefici sulla funzione respiratoria rispetto al trattamento con solo placebo.

- Interessante uno studio preclinico, su epitelio respiratorio di cane, che combina aerosol di soluzione <u>salina ipertonica (7%) con l'inibitore del canale del sodio CF552-02</u>. I risultati sono molto incoraggianti sia per il dimostrato effetto di reidratare la superficie respiratoria sia per la durata assai protratta di tale effetto.

- Sono allo studio, non ancora in fase clinica, altri inibitori del canale del sodio che agiscono inibendo gli enzimi "proteasici" normalmente deputati ad attivare il canale: tra questi l'aprotinina.

## Correggere o ripristinare la proteina CFTR difettosa

Il sistema più efficace per ripristinare la presenza di una proteina CFTR normale è quello della <u>terapia genica</u>, cioè del trasferimento di una copia di gene nor-

> male alle cellule malate per produrre una proteina normale. Ouesto approccio terapeutico si è rivelato molto difficile, perché molte sono le barriere che oppongono al trasferimento del gene e alla sua conservazione vitale nel sito utile di azione, che

è l'interno del nucleo delle cellule: per una efficacia di tale intervento occorre che almeno il 5% delle cellule interessate ricevano il gene trasferito. La ricerca in questo campo è ancora attiva nell'individuare nuovi vettori (trasportatori del gene) capaci di superare le barriere e privi di effetti tossici. Al congresso sono stati presentati studi innovativi che utilizzano vettori artificiali non virali, come il PEI o il Lipid 67, ma anche, forse l'approccio più innovativo e promettente, l'impiego di nanoparticelle di DNA, che consentirebbero di superare i vettori evitandone la tossicità.

Una via di correzione forse più realizzabile in tempi ragionevoli è quella dei farmaci cosiddetti correttori della proteina CFTR difettosa: essi si impiegherebbero con l'intento di favorire la maturazione della proteina alterata causa la mutazione DF508 e farla guindi pervenire alla membrana della cellula prima che venga rimossa dal sistema di controllo cellulare. Ci sono parecchie molecole in grado di influenzare questo processo favorevolmente: di alcune si è trattato nel congresso, tra cui alcuni derivati della curcumina e analoghi del sildenafil (viagra), ma si tratta ancora di molecole che non sono uscite dal livello del laboratorio, salvo il sildenafil che ha goduto di un piccolo studio pilota di tollerabilità. La compagnia Vertex ha promesso per il 2008 lo sviluppo di un correttore molto promettente da sperimentare nell'uo-

Più prossimi alla sperimentazione clinica sono alcuni farmaci <u>potenziatori</u>: si tratta di molecole capaci di mettere in moto la funzione di una proteina CFTR debole, che però sia migrata alla membrana cellulare: la stessa DF508-CFTR ma anche altre derivate da mutazioni che consentono l'arrivo della CFTR alla membrana. Anche qui le molecole candidate sono già parecchie, si tratta di vedere quale o quali saranno pronte come farmaci (e quindi somministrabili all'uomo) nel prossimo futuro per una sperimentazione clinica.

Infine vogliamo ricordare lo stato avanzato di due studi combinati Israele e USA che stanno testando il <u>PTC124</u>, un farmaco in grado di interferire con le mutazioni stop o "nonsense", quelle che fanno inter-

rompere precocemente la sintesi di proteina CFTR. E' un farmaco somministrabile per bocca, che negli studi clinici di fase II fin qui condotti si è dimostrato essere ben tol-

lerato e di modificare, seppur debolmente, la secrezione di cloro misurata a livello della mucosa nasale. Aspettiamo risultati di più alta significativi-



I grattacieli di Denver di fronte alla sede del Congresso

tà clinica dagli studi di fase IIa e di fase III, già programmati. Ricordiamo che in Italia le mutazioni stop interessano più del 10% dei pazienti CF. G. M.

## XII Congresso Italiano sulla Fibrosi Cistica

Firenze, 23-25 novembre 2006



uesto è il dodicesimo congresso nazionale sulla FC ed è il secondo da quando si è costituita la SIFC, Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, l' organizzazione a carattere scientifico in cui confluiscono i medici e tutte le figure sanitarie che si occupano di fibrosi cistica. Si è svolto a Firenze: Firenze è una città che incanta e questo Congresso ci ha lasciato incantati, come la

• **Perchè** c'era tanta gente: "gente" che non solo assisteva passivamente, ma partecipava,

città. Perchè?

portando idee e contributi (molti dei quali sotto forma di relazioni e poster), ed anche proposte e soluzioni dei problemi. Problemi a carattere clinico-assistenziale, è vero, quindi non soluzioni rivoluzionarie o

scoperte sensazionali; ma, come ha detto il prof. Mastella

nel suo discorso d'apertura al Congresso, tenutosi nel salone dei Cinquecento a Palazzo della Signoria, il miglioramento della quantità e qualità di vita delle persone affette da FC viene, in attesa di altro, dal fare "bene" e ancora "meglio" quello che facciamo ogni giorno.

 Perchè la numerosità dei partecipanti faceva un bel colpo d'occhio e dava una immagine dinamica e moderna dell'incontro: chi scrive è un medico che deve confessare a volte il senso di solitudine e di sconforto provato in certi convegni del passato (..."sempre e solo le stesse facce..." chiamate a "parlarsi addosso"). Adesso l'impressione è che la malattia FC sia uscita dal suo ruolo di malattia di nicchia, destinata a solitari e sparuti esperti e stia diventando una malattia più conosciuta, una malattia



Filippo Festini e Teresa Repetto, i principali organizzatori ed animatori del Congresso



Il gruppo di medici ed altri operatori toscani dedicati a cura e ricerca per FC.

"interessante", i cui problemi si possono condividere con altri medici, con altri operatori sanitari, una malattia di cui occuparsi "con orgoglio" perché oggetto di ricerca scientifica e clinica e di interesse sanitario e sociale.

- Perchè i partecipanti appartenevano a professionalità diverse: tant'è vero che acquistavano "punti" partecipando Congresso (acquistavano i famosi "crediti formativi" presenti nella carriera sanitaria come in quella scolastica) svariate figure professionali, pediatri naturalmente, ma anche gastroenterologi, pneumologi, genetisti, microbiologi, biologi, fisioterapisti, infermieri, infermieri pediatrici, dietisti, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, assistenti sociali e psicologi. Tutte queste categorie avevano rappresentanze (più o meno numerose) coinvolte nei lavori del Congresso.
- Perchè sono stati proprio "lavori", caratterizzati da una notevole voglia di fare , tant'è vero che la giornata introduttiva era organizzata sotto forma di workshops, gruppi di lavoro il cui scopo è proprio un prodotto scientifico che si costruisce

attraverso lo scambio e il confronto di opinioni basate sulla letteratura scientifica e sull'esperienza personale. Gli infermieri nel loro workshop si sono occupati delle modalità di assistenza alla malattia avanzata, gli psicologi e i dietisti dei fattori di rischio per il ritardo di crescita, i microbiologi avevano organizzato proprio un'esercitazione teorico-pratica per il riconoscimento dei germi, i genetisti hanno discusso in particolare dei risultati di un'inchiesta a cui hanno risposto molti laboratori italiani. Questa inchiesta mette in luce come lo stesso test genetico abbia costi variabilissimi nelle varie parti d'Italia e al momento non ci si possa nemmeno lontanamente intendere su quale sia e per chi debba

essere utilizzata l'indagine genetica più "corrente", per cui sarà una strada lunga quella di tentare di raggiungere la necessaria omogeneità rispetto ad un test fortemente influenzato da spinte commerciali invece che da reali esigenze sanitarie.

• Perchè le rela-

zioni "classiche" delle due giornate successive hanno riguardato il grande tema emergente anche in Italia: "l'adulto con FC". Quindi gli esperti invitati (italiani, ma anche stranieri) hanno fatto ottime lezioni plenarie aggiornando su argomenti cruciali per l'adulto FC: le infezioni respiratorie, il trapianto e le cure ad esso correlate (in particolare le vaccinazioni pre-trapianto e i protocolli di terapia immunosoppressiva post-trapianto), le complicanze tipiche dell'adulto (il diabete in particolare, ma anche gli effetti tossici degli antibiotici sui reni e sull'udito), e gli indicatori di "normalità " di vita nonostante la malattia: avere un lavoro, formarsi una famiglia, avere dei figli. Sul tema del lavoro c'è stata una tavola rotonda fra esperti, a cui hanno partecipato con le loro testimonianze due adulti affetti da FC, ed è in atto un'inchiesta nazionale che darà risultati sicuramente interessanti. Per quanto riguarda l'avere figli, è apparso chiaro che la gravidanza nelle donne FC in condizioni di salute buone o anche solo discrete ha oggi modalità di assistenza molto più sperimentate ed efficaci che in passato; si potrebbe osar dire che sta entrando in una prassi di gestione di "routine", nella quale è comunque fondamentale la collaborazione di varie discipline; mentre si presentano



I relatori della tavola rotonda sul "Lavoro degli adulti CF", con la testimonianza di due persone con FC (Claudia e Marco)

all'orizzonte nuovi problemi etici e scientifici: la gravidanza nella donna che potrà essere sottoposta a trapianto d'organo e la gravidanza nella paziente già trapiantata. Per i maschi invece l'esperienza italiana della procedura necessaria (prelievo di spermatozoi e poi fecondazione in vitro) è ancora limitata ad un ristretto numero di casi, troppo pochi perché se ne possano trarre indicazioni di tasso di successo; queste valutazioni si potranno fare in futuro se la richiesta e

la risposta alla richiesta dovessero farsi più frequenti.

Infine un flash per far conoscere anche il contributo dei "poster", vale a dire "cartelli" anch'essi efficaci nell'esprimere novità e voglia di evidenze scientifiche a sostegno delle decisioni terapeutiche: la valutazione del protocollo di "telemedicina", sulla possibilità ed efficacia del collegamento diretto casa-Centro di cura per il monitoraggio a domicilio di ossimetria e spirometria;

linee-guida italiane per l'uso dei cateteri venosi centrali; vantaggi derivanti dall'uso del microinfusore per la somministrazione di insulina nei casi di diabete difficile da trattare; l'approccio integrato medico -psicologico alla ventilazione meccanica non invasiva; e un relativamente nuovo antibiotico per lo stafilococco multiresistente (il linezolid). E questo per citare solo alcuni poster, fra i tanti degni di sicuro interesse.

Graziella Borgo

## Dalla letteratura scientifica ......

Riportiamo brevi recensioni di alcune pubblicazioni scientifiche recenti che ci sono sembrate meritevoli di interesse per lo sviluppo di nuove conoscenze e di nuove prospettive terapeutiche CF

Recupero di proteina CFTR difettosa per mutazione DF508 mediante "miglustat", un inibitore dell'enzima "alfa-glicosidasi".



Questo studio collaborativo (1) tra il gruppo di ricerca di Becq (Poitiers) e quello di DeJonge (Rotterdam) ha aperto una nuova possibilità di correggere la proteina CFTR alterata in causa della mutazione DF508 (DF508-CFTR), interferendo con i meccanismi che impediscono a questa proteina di raggiungere la membrana apicale delle cellule epiteliali, la sede elettiva

per la sua funzione di trasporto del cloro. E' noto che la DF508-CFTR viene riconosciuta come inadequata dal sistema di controllo di cui è dotata la cellula all'interno del cosiddetto "reticolo endoplasmico", ivi trattenuta e poi degradata e rimossa. E tuttavia si sa anche che la proteina CFTR mutata per DF508 conserva una sua seppur ridotta funzionalità qualora sia trasportata nella sede apicale. Parecchi studi si stanno orientando oggi ad individuare farmaci "correttori" che consentano di recuperare almeno in parte la CFTR mutata. Lo studio franco-olandese ha sposato l'ipotesi che, inibendo un enzima particolare, İ' "alfa-glicosidasi", sia possibile bypassare il sistema di controllo del reticolo endoplasmico e consentire il trasporto alla membrana apicale di sufficiente quantità di DF508-CFTR. L'inibitore prescelto è stato il "miglustat", sostanza che ha già dignità di farmaco per il trattamento della malattia di Gaucher, una delle malattie genetiche cosiddette "da accumulo" (le cellule si intasano di sostanze non utilizzate), che

riconoscono forse una base molecolare (difetto di maturazione e quindi rimozione precoce della proteina codificata dal gene mutato in causa) analoga a quella della fibrosi cistica per quanto riguarda la proteina mutata DF508-CFTR.

Gli esperimenti sono stati condotti su cellule epiteliali umane, ricavate da vie aeree, da ghiandole tracheali e da dotti pancreatici, ma anche su cellule epiteliali intestinali di topi con fibrosi cistica. Tali esperimenti hanno dimostrato un recupero di CFTR in topi CF di circa il 12% ed un recupero di circa il 55% di secrezione di cloro rispetto al normale, livelli di correzione questi che sono considerati di "significativo impatto clinico".

Secondo gli sperimentatori il "miglustat" impedirebbe l'interazione tra DF508-CFTR e calnexina, una sostanza implicata nel sistema di controllo di cui si è detto, perché il farmaco inibisce la perdita di glucosio (deglucosilazione) da parte della proteina CFTR nascente, estromettendo così la calnexina dalla funzione di riconoscimento della proteina sbagliata (la calnexina si lega alla componente glucidica della proteina) e quindi di successiva sua demolizione. Il vantaggio di questa molecola, potenzialmente terapeutica per gran parte dei pazienti con fibrosi cistica (quelli con mutazione DF508), è che essa è già approvata sia in USA che in Europa per il trattamento della malattia di Gaucher tipo I ed in futuro forse per altre malattie analoghe, ed è sicuramente ben tollerata.

#### G. M.

Norez C, et Al. Rescue of functional delF508-CFTR channels in cystic fibrosis epithelial cells by the alpha-glucosidase inhibitor miglustat. FEBS Letters 2006;580:2081-2086

## Continua la gara per la scoperta di farmaci correttori e potenziatori di CFTR mutata



Sono chiamati farmaci "correttori" della proteina CFTR mutata (DF508-CFTR) quelli che sono in grado di promuovere la maturazione e la migrazione di questa proteina difettosa alla membrana cellulare: tale proteina verrebbe rimossa dal sistema di controllo della cellula se questo sistema non venisse in qualche modo neutralizzato da sostanze particolari, che sono oggi in avanzata fase di studio. Sono

chiamati "potenziatori" i composti che sono in grado di potenziare la funzione della proteina CFTR, una volta arrivata alla membrana: è suscettibile di un notevole rinforzo funzionale anche la DF508-CFTR, anche se priva dell'aminoacido fenilalanina.

Effettivamente è una grande gara di ricerca, condotta in prima istanza attraverso un sistema di setaccio automatizzato, che permette di sottoporre a vaglio migliaia di molecole, già conosciute e già disponibili, tra cui alcune già impiegate come farmaci in altre patologie. A questa gara partecipano importanti gruppi di ricerca: negli USA la ditta Vertex di San Diego ed il gruppo di A. Verkman dell'Università di California, finanziati dalla CF Foundation; in Italia il gruppo di L. Galietta del Gaslini di Genova, finanziato anche dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica.

Nel 2006, il gruppo Vertex Pharmaceutical ha pubblicato una vasta rassegna dei loro esperimenti (1), mirati a identificare, ed a valutarne in vitro l'efficacia su CFTR, due classi di nuove piccole e potenti molecole capaci di restaurare la funzione di DF508-CFTR, sia lavorando su cellule artificialmente modificate con mutazione CFTR, sia in colture di cellule di epitelio bronchiale ottenute da pazienti CF.

Nella classe dei possibili correttori, sono partiti dall'analisi di circa 164.000 composti sintetici per selezionarne alla fine 108, tra cui i più potenti sono risultati alcuni composti del "chinazolinone". Lavorando nella modifica strutturale dei composti originali hanno isolato un derivato della "chinazolina", che hanno denominato VRT-325. Questa sostanza si è rivelata in grado di aumentare in vitro la sintesi di DF508-CFTR e di portarla a maturazione sulla membrana cellulare

con l'effetto di raggiungere un flusso di cloro oltre il 10% del normale. Il VRT-325 opererebbe a livello del "reticolo endoplasmico" riducendo l'azione degradante che questo organulo cellulare ha sulla CFTR mutata.

Nella classe dei potenziatori, i ricercatori sono partiti da 122.000 composti sintetici, ottenendo alla fine del percorso di selezione e di ritocchi chimici un composto del "pirazolo", che hanno denominato VRT-532, un potente ed efficace potenziatore della DF508-CFTR, che riesce a far effluire il cloro dalla cellula in misura non sostanzialmente diversa da quella che si ha con la CFTR normale. Tale effetto si sarebbe ottenuto, seppure in minor misura, anche per altre mutazioni, tra cui la G551D.

Queste linee di ricerca sono naturalmente in fase di notevole espansione, con l'intento soprattutto di ottimizzare la potenza, l'efficacia e la selettività delle classi di molecole già identificate, per giungere poi a valutazioni farmacocinetiche e tossicologiche (su animali), con l'obiettivo finale di generare farmaci per la fibrosi cistica.

Utilizzando il correttore VRT-325 ed il potenziatore VRT-532 forniti dalla Vertex, e da loro chiamati rispettivamente CFcorr-325 e CFpot-532, un gruppo di ricercatori di Toronto (Canada) (2), operando sempre su modelli in vitro, hanno trovato che i due composti hanno entrambi sia proprietà di correttori che di potenziatori, ma che CFpot-532 ha maggiore efficacia di potenziamento. Maggiore specificità dell'effetto correttore sulla CFTR (cioè azione maturativa solo su CFTR e non su altre proteine) hanno però trovato con un ulteriore preparato pirazolico, denominato corr-2b. Questo studio testimonia come si stia procedendo sinergicamente tra diversi gruppi di ricerca verso la messa a punto di possibili farmaci che, da un lato facciano produrre e maturare più CFTR mutata e, dall'altro, ne potenzino l'azione fino a ottenerne un livello di funzione vicino a quello della CFTR normale.

#### G. M.

1. Van Goor F, et al. Rescue of DF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. Am J Physiol 22006;290:L1117-L1130

2. Wang Y, et al. Specific rescue of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator processing mutants using pharmacological chaperones. Molecular Pharmacology 2006;70:297-302

## S-nitrosoglutatione: una molecola che ripristina il trasporto di cloro nelle cellule CF



La sostanza denominata S-nitrosoglutatione (GSNO) è sintetizzata normalmente nell'organismo a vari livelli ed è implicata in vari processi biologici, tra cui quello della dilatazione dei bronchi. Era stata osservata anche la capacità di questa molecola di favorire la maturazione della proteina CFTR difettosa in causa della mutazione DF508 (vedere in Progressi di Ricerca sul sito www.fibrosicisticaricerca.it

S-nitrosoglutatione: capostipite di una famiglia...). Poiché questa sostanza, così come l'ossido nitrico, un suo parente prossimo con analoghe funzioni, si trova a livelli molto bassi nelle vie aeree dei malati CF, si è pensato che il suo rimpiazzo possa essere di beneficio in questa malattia. Con questo intento e sulla base di queste premesse un gruppo di studiosi svedesi dell'Università di Uppsala ha testato l'effetto di GSNO su linee cellulari CF e su cellule ottenute da mucosa

nasale di pazienti CF omozigoti per la mutazione DF508 (1). Dopo 4 ore di trattamento con GSNO si è ottenuto un marcato incremento nel flusso di cloro dalle cellule nasali primarie di 18 su 21 pazienti CF. Lo stesso effetto si è ottenuto su linee cellulari CF in cultura. Nessun effetto si è avuto invece sulle cellule epiteliali di controllo ottenute da soggetti sani. Gli autori di questo studio pensano che questo effetto di ristoro della funzione di trasporto del cloro nelle cellule respiratorie CF sia dovuto alla promozione della maturazione di CFTR-DF508 ad opera di GSNO, come dimostrato in precedenza.

Lo studio porta un nuovo tassello alla possibilità di una terapia del difetto di proteina CFTR basata sul S-nitrosoglutatione. Ed è assai probabile che di questa molecola sentiremo parlare in un prossimo futuro anche a livello di sperimentazione clinica nell'uomo.

#### G. M.

1) Servetnyk Z, et al. Activation of chloride transport in CF airway epithelial cell lines and primari CF nasal epithelial cells by S-nitrosoglutathione. Respir. Res. 2006;7:124

## Rilevanza delle mutazioni di "riarrangiamento" del gene CFTR in Italia



E' noto che i test correnti di analisi di mutazioni del gene CFTR falliscono nell'identificare alcune mutazioni in pazienti sicuramente affetti da fibrosi cistica. Si è scoperto per merito di un gruppo francese che una parte di questi casi ad identificazione incompleta presentano delle grosse alterazioni di tratti del gene, caratterizzate da eliminazione (= delezione) di lunghe sequenze di DNA e/o inserimento di

nuovi frammenti di DNA, ciò che sconvolge la struttura del gene e lo rende completamente inadatto alla sua funzione. Queste mutazioni prendono il nome di "mutazioni da riarrangiamento genomico": tra esse, quelle caratterizzate da solo larghe perdite di DNA si chiamano anche "grandi delezioni". Uno studio condotto da Cristina Rosatelli di Cagliari (1), con finanziamento della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, ha indagato con metodi molto sofisticati il DNA di 8 pazienti CF sardi (l'analisi è stata integrata in alcuni di essi con lo studio del RNA messaggero), nei quali una sola mutazione era stata precedentemente identificata. In 6 di questi pazienti gli autori della ricerca hanno individuato una mutazione di grosso riarrangiamento, siglata come c.54-5811\_164 + 2186del8108ins182. Si tratta di un importante sconvolgi-

mento della struttura genica, caratterizzato dalla perdita di una larga fetta di DNA con inserzione nuova di un altro lungo frammento di DNA. Nell'insieme della popolazione CF sarda da loro studiata questa mutazione interessa il 3,4% di tutte le mutazioni trovate nell'isola. Inserendo questa nuova mutazione nel pannello di mutazioni usato per la diagnosi genetica CF in quella regione, gli studiosi sardi riescono a identificare oggi il 95% di tutte le mutazioni CF sarde.

Questo studio si inserisce in una più ampia ricerca condotta sia dal Gruppo di Cristina Rosatelli a Cagliari che dal gruppo di Giuseppe Castaldo a Napoli, per definire la prevalenza di queste complesse mutazioni nella popolazione CF italiana, attraverso due grossi progetti multicentrici, entrambi finanziati dalla Fondazione FFC. In un precedente studio, collegato al gruppo di Castaldo, era stato rilevato che circa il 20% dei pazienti CF con mutazioni non identificate avevano in realtà una mutazione di riarrangiamento (Bombieri C, et al. Eur J Hum Genet 2005;13:687-9.) I ricercatori che si occupano del problema stanno mettendo a punto anche sistemi di analisi che rendano più agevole la ricerca di queste mutazioni di riarrangiamento nella diagnostica genetica corrente.

#### G. M.

1) Faà V, et al. A new insertion/deletion of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene accounts for 3.4% of cystic fibrosis mutations in Sardinia: implication for population screening. Journal of Molecular Diagnostics 2006;8:499-503.

#### Isolamento o segregazione dei pazienti FC per prevenire la trasmissione di batteri potenzialmente dannosi.



Riportiamo una breve sintesi di uno studio (1) condotto nell'ambito della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica da un gruppo di lavoro che ha voluto utilizzare proficuamente le competenze maturate a seguito di un percorso formativo in epidemiologia clinica CF organizzato dalla Fondazione stessa. Si tratta di una revisione sistematica della letteratura scientifica prodotta tra il 1980 e il dicembre 2004

sui temi della prevenzione e del controllo dell'infezione respiratoria nei malati FC (2). Una parte di questa ampia revisione critica è stata recentemente pubblicata su una rivista internazionale e riguarda il problema dell'isolamento o segregazione dei pazienti colonizzati da batteri potenzialmente trasmissibili e dannosi per altri pazienti, in particolare Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia cepacia complex e Staphilococcus aureus meticillino-resistente. Su 398 pubblicazioni esaminate sono stati trovati soltanto 10 studi ben disegnati che hanno valutato l'efficacia delle pratiche di isolamento nel prevenire la trasmissione di patogeni respiratori presso i centri di cura della fibrosi cistica. Sono tutti studi cosiddetti "osservazionali", in prevalenza retrospettivi: nessuno di essi si basa sui criteri della "randomizzazione" (assegnazione casuale alla condizione di isolamento o non isolamento) e del "gruppo di controllo" (cioè confronto tra un gruppo isolato e un gruppo non isolato seguiti prospetticamente e non retrospettivamente). Sono state esaminate anche 5 pubblicazioni di linee guida sulla prevenzione e controllo dell'infezione: una statunitense, due inglesi, una francese ed una della Società Europea CF.

Le misure adottate per l'isolamento dei pazienti sono state varie: la separazione dei pazienti di nuova diagnosi (in particolare quelli diagnosticati per screening neonatale) dai vecchi pazienti, il ricovero dei pazienti in stanze singole con bagno personale, reparti separati in base al tipo di batteri di cui il paziente era portatore, riduzione al minimo dei tempi di attesa nelle sale di attesa, giorni separati per le visite ambulatoriali in base al tipo di batterio colonizzante, limitazione dei contatti sociali tra pazienti anche fuori ospedale, uso di maschere etc. Accanto a queste misure in alcuni studi sono state adottate iniziative particolari di igiene, come la cura particolare e la disinfezione degli strumenti e del materiale di uso comune, ma anche l'educazione dei pazienti, dei familiari e dello staff a rigorose norme di igiene. Questi studi hanno rilevato in genere una riduzione delle infezioni da Pseudomonas o da B. cepacia a seguito dell'implementazione delle misure suaccennate.

Certamente mancano evidenze definitive, basate su studi prospettici di forte rigore metodologico, che l'isolamento o la segregazione dei pazienti CF siano veramente efficaci nel prevenire le infezioni crociate. Tuttavia tutte le linee guida esaminate suggeriscono comunque di praticare al meglio nei centri CF iniziative di separazione dei pazienti colonizzati da alcuni batteri da altri pazienti non colonizzati da tali batteri, in particolare Pseudomonas aeruginosa multiresistente, Burkholderia cepacia (qualsiasi specie), Staphylococcus aureus meticillino-resistente. In mancanza di assolute evidenze di efficacia, si ha l'impressione che prevalga un criterio di prudenza, confortato dai pur limitati studi osservazionali.

#### G. M.

- 1. Festini F, et Al. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review. Journal of Hospital Infection 2006;64:1-6
- 2. Buzzetti R, et Al. Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. Ed. Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona 2005 . Il volume è scaricabile anche dal sito <u>www.fibrosicisticaricerca.it</u> in <u>"Documenti informativi"</u>: Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie.



## Domande e risposte dal sito della ricerca FC

#### Ossido nitrico, arginina e fibrosi cistica

Favorire la produzione di ossido nitrico con l'assunzione di integratori a base di L-Arginina può aiutare un malato FC a migliorare le proprie funzioni respiratorie, riducendo l'accumulo di muco nei polmoni?

Margherita

Uno degli aspetti della malattia polmonare in FC è la bassa produzione da parte delle cellule polmonari di ossido nitrico (ON), una sostanza vaso- e bronco-dilatatrice, forse anche implicata nei meccanismi di difesa del polmone. La riduzione di ON è comune ad un altra malattia, la discinesia ciliare congenita. Nell'asma invece le cellule polmonari producono una quantità maggiore di ON, che può essere misurato nell'aria espirata: questo aumento è correlato positivamente all'entità dell'infiammazione delle vie aeree e l'ON si riduce in risposta alla terapia antiasmatica.

Perchè si misura una scarsa quantità di ON nell'aria espirata dei pazienti con FC? La ragione o le ragioni non sono chiare. Una ipotesi è che lo strato di muco impedirebbe all'ON di arrivare nel lume bronchiale e quindi di essere espirato. Un'altra ipotesi è che le sostanze che servono a produrlo sarebbero utilizzate dalla Pseudomonas aeruginosa per vivere in condizioni di anaerobiosi, cioè di assenza di ossigeno. Una terza ipotesi è che vi sarebbe una carenza di substrati, che servono a produrre l'ON. Uno di questi è l'arginina (A), un aminoacido che serve infatti a produrre l'ON.

Un gruppo di esperti di Essen (Germania) ha seguito questa ultima ipotesi. La somministrazione di un bolo di A per via endovenosa e per os ha comportato un aumento dell'ON nell'aria espirata, che non raggiungeva peraltro la quantità registrata nei soggetti sani (1, 2). La funzione polmonare non variava dopo una unica somministrazione, nè dopo la somministrazione di A per os per 6 settimane (2). Qualche risultato è stato ottenuto con una inalazione di A: l'aumento di ON era evidente, seppur questa sostanza non raggiungeva i valori dei soggetti normali (3). Si poteva registrare in questo caso un effetto positivo sulla funzione polmonare, che però avveniva 4 ore dopo l'inalazione di A, quando l'ON esalato si riduceva (3). Tutti questi tre studi sono "pilota", cioè sono stati eseguiti in un numero piccolo di pazienti, da 11 a 13. Inoltre gli autori sono sempre gli stessi e nessun altro gruppo di ricerca ha confermato le osservazioni dei medici di Essen.

Per concludere, non abbiamo ancora elementi di provata efficacia e soprattutto di sicurezza sulla somministrazione di A e specialmente per un suo uso prolungato. Si tratta di un filone di ricerca, che contribuisce e contribuirà ad aumentare le conoscenze sulla malattia polmonare, ma che è ancora nella fase II, quindi ben lontana dalla fase III, caratterizzata da studi clinici che hanno lo scopo di

verificare non solo la sicurezza ma anche l'efficacia di un farmaco, somministrato in un numero consistente di pazienti e per un tempo sufficientemente lungo.

1: Eur Respir J 1999; 13:114-118

2: Eur Respir J 2005; 25:62-68

3: Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:208-212

Dr. Cesare Braggion Responsabile del Centro Reg. FC della Toscana Presidente della Società Italiana per lo studio della FC

#### 

Ho letto nella vostra sezione "Progressi di Ricerca" ed anche sul sito della CFF Americana che è in corso una ricerca relativa alla somministrazione di glutatione orale nell'ipotesi che possa migliorare la patologia digestiva (e anche l'infiammazione dei polmoni?) delle persone affette da FC. Mi sono però imbattuta anche in una opinione che sembrerebbe sorretta da studi scientifici, in base alla quale il glutatione viene distrutto dall'apparato digerente e guindi sarebbe del tutto inutile una somministrazione per via orale. Copio un paragrafo: "Basta questo per far capire che alla base di certi ottimismi non può che esserci l'ignoranza di fondo della ricerca medica. Infatti, è sorprendente che chi fa simili affermazioni non conosca la ricerca di Witschy, Reddy, Stofer, Lauterburg (Eur. J. Clin. Pharmacol.1992; 43(6):667-9) che ha dimostrato che, a causa dell'idrolisi del glutatione da parte della gamma-glutamiltransferasi intestinale ed epatica, l'assunzione di glutatione per bocca (anche fino a 3 grammi al giorno) non aumenta significalivelli di glutatione dell'organismo" (www.albanesi.it/Arearossa/Articoli/096gluta.htm). Ma se così fosse, come mai le ricerche sull'efficacia terapeutica del glutatio-

Vi sarei molto grata se poteste chiarirmi guesta perplessità.

Gabriella

La domanda della nostra interlocutrice è molto acuta e solleva un problema critico circa la praticabilità del glutatione somministrato per os in fibrosi cistica. Oltre alla pubblicazione citata nella domanda, merita segnalare anche uno studio successivo su animali da laboratorio, che conferma come anche alte dosi di glutatione somministrato per bocca sortisce a livelli circolanti assai bassi di glutatione e cisteina (Grattagliano I, et al. Effect of oral glutathione monoethyl ester and glutathione on circulating and hepatic sulphydrils in the rat. Pharmacol Toxicol 1994;75:343-7). Dobbiamo anche segnalare che non è più riportata dal sito della CF Foundation americana la notizia, che era leggibile ai primi di settembre scorso, circa la programmazione di uno studio pilota su una formulazione orale di glutatione da somministrare a pazien-

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

ti CF. Abbiamo chiesto delucidazioni alla CF Foundation ma non abbiamo ancora ricevuto risposta. Attualmente, quel sito riporta invece uno studio pilota in corso sulla somministrazione orale di nor-acetilcisteina, sostanza che funge da precursore del glutatione

(www.cff.org/research/Clinicalresearch/Clinicatrials/Antiinf lammatoryTherapies/).

Abbiamo ritenuto comunque utile consultare sul problema due studiosi esperti in tema di glutatione, il Dr Battistoni e il Dr Pompella, che stanno conducendo due ricerche finanziate dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica che coinvolgono alcuni aspetti del glutatione in CF.

#### • Risposta del Dr. Andrea Battistoni

(Dip. Biologia, Università Tor Vergata, Roma).

Il glutatione è un importante ed abbondante tripeptide presente in tutte le cellule animali, dove svolge importanti ruoli nella difesa antiossidante, nei processi di detossificazione di xenobiotici, nella modulazione della risposta infiammatoria e nella regolazione di numerosi eventi cellulari tra cui processi di trascrizione genica.

E' ormai ben accertato che nei liquidi che ricoprono la superficie degli epiteli polmonari la concentrazione di glutatione è molto elevata nei soggetti sani, ma, in conseguenza della mutazione nel gene CFTR, scende significativamente nei soggetti FC. Ipotizzando che la ridotta disponibità di glutatione possa contribuire a diversi aspetti della patologia polmonare tipica della fibrosi cistica sono stati intrapresi diversi studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti mirati ad aumentare la concentrazione di glutatione sulla superficie degli epiteli polmonari. Almeno tre diversi studi pilota hanno esaminato l'effetto della somministrazione di glutatione tramite inalazione su gruppi limitati di pazienti (1-3). In tutti i casi è stato osservato che il trattamento è ben tollerato e porta ad un significativo aumento della concentrazione di glutatione, unitamente ad un leggero miglioramento di alcuni parametri clinici. Anche se promettente, l'efficacia della strategia di somministrazione di glutatione per aerosol può essere limitata dalla elevata velocità di ossidazione di questo tripeptide, con conseguente necessità di utilizzare un elevato numero di inalazioni per giorno.

In alternativa è stata recentemente intrapresa una strategia "nutrizionale" mirata ad aumentare la produzione di glutatione nei soggetti FC (4). Poichè il glutatione è rapidamente distrutto nel tratto gastroinstestinale (anche se in letteratura è possibile trovare dati discordanti, che suggeriscono che una guota del glutatione possa in realtà essere assorbita), è stato condotto uno studio per valutare l'effetto della somministrazione orale di N-acetilcisteina, una molecola facilmente assorbita dal nostro organismo e che può agire da precursore della sintesi del glutatione. Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti FC, la somministrazione di alte dosi di N-acetilcisteina per 4 settimane aumenta la concentrazione di glutatione nei neutrofili circolanti, porta ad una significativa riduzione del numero di neutrofili (responsabili dei processi di infiammazione polmonare) nell'epitelio polmonare e diminuisce l'attività dell'elastasi nello sputo (un indicatore di patologia polmonare nella FC). Trattandosi di uno studio a breve termine, in questo caso non è stato possibile osservare miglioramenti nella funzionalità polmonare. Nel loro insieme questi studi confermano l'importanza delle alterazioni nel metabolismo del glutatione nella FC e fanno sperare che strategie terapeutiche basate sulla somministrazione di glutatione possano in futuro migliorare la qualità della vita dei pazienti FC.

- 1) Roum, JH et al. Glutathione aerosol suppresses lung epithelial surface inflammatory cell-derived oxidants in cystic fibrosis. J Appl Physiol 1999. 87,438-443
- 2) Griese, M et al Improvement of alveolar glutathione and lung function but not oxidative state in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169,822-828
- 3) Bishop C et al. A pilot study of the effect of inhaled buffered reduced glutathione on the clinical status of patients with cystic fibrosis Chest. 2005 127, 12-14.
- 4) Tirouvanziam R et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006. 103, 4628-4633.

#### Risposta del Dr. Alfonso Pompella

Il glutatione è una sostanza naturale, presente normalmente sia all'interno delle cellule sia - a concentrazioni alquanto inferiori - nei fluidi extracellulari. La sua azione antiossidante è importante soprattutto nella protezione dei gruppi sulfidrilici delle proteine, la cui ossidazione potrebbe causare danni alla loro struttura e funzione (v. ad es. *Pompella et al., Biochem. Pharmacol. 2003, 66:1499*). Il glutatione non può attraversare le membrane cellulari, non essendo presenti meccanismi di trasporto adeguato; pertanto le cellule, per poterlo utilizzare, devono prima scomporlo in frammenti più piccoli mediante l'azione di enzimi, come ad es. la gamma-glutamiltransferasi, presente sia sulla stessa membrana cellulare che nei secreti epiteliali (*Hanigan et al., Biochemistry 1993, 32:6302*).

Il glutatione somministrato dall'esterno non può quindi raggiungere i tessuti interni, né tantomeno il sangue. D'altra parte, alcuni studi - condotti negli USA soprattutto dal gruppo del Dr, Dean P. Jones (Chem Biol Interact. 1991, 80:89; FASEB J. 1991, 5:2721) - hanno dimostrato che il glutatione può venire assorbito direttamente come tale proprio nelle cellule del rivestimento intestinale, benché a livelli assai ridotti. Non è escluso dunque che un certo assorbimento si verifichi anche nei trattamenti cui la gentile signora si riferisce, che potrebbero in tal modo aumentare la resistenza antiossidante dell'epitelio intestinale di quei pazienti.

Va però sottolineato che in corso di fibrosi cistica la causa del danno ossidativo è data dalle cellule infiammatorie che si accumulano nei secreti e negli essudati, ossia all'esterno dei tessuti, alla superficie degli epiteli di rivestimento. Effetti benefici, seppure assai modesti, sono stati recentemente descritti anche sulla funzione polmonare dei pazienti, in seguito a somministrazione di glutatione per via aerosol (Griese et al., Am.J.Respir. Crit.Care Med. 2003, 167:A919; Bishop et al., Chest 2005, 127:12). E' escluso che il glutatione possa essere assorbito dagli epiteli respiratori, e gli effetti osservati certamente derivano in questo caso dall'azione antiossidante svolta dal glutatione proprio in sede extracellulare, negli spazi bronchiali ed alveolari del polmone. Trattamenti per via orale del genere descritto dalla signora potrebbero produrre dunque effetti benefici dello stesso genere sulle mucose intestinali, nonostante il fatto che l'assorbimento della sostanza si verifichi in misura probabilmente trascurabile.

#### 

Ho intenzione di avere un figlio e la mia ginecologa mi ha consigliato di fare il test del portatore del gene CF. Lei non lo puo' prescrivere in quanto e' un medico privato e mi ha detto di rivolgermi al medico condotto. Ho chiesto a lui di farmi l'impegnativa per questo esame e lui si e' rifiutato dicendomi che se dovessimo fare il test a ogni persona che vuole un figlio, allora dovremmo farne milioni. Cosa posso fare? Faccio a meno di fare il test? E se poi mio figlio avra' la malattia?

Paola

Le indicazioni attuali del nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN) stabiliscono che il test per il portatore FC sia gratuito per le coppie in cui vi è un rischio particolare di avere un bambino affetto da FC: sono le coppie che hanno parenti malati di FC o portatori del gene FC. In questi casi il medico curante o uno specialista (ginecologo o genetista di una struttura pubblica) prescrivono il test compilando la richiesta (l'"impegnativa") in base alla quale è il Sistema Sanitario che paga il test (e la consulenza genetica pre-test) e chi vi si sottopone non paga di tasca propria (salvo il ticket per i non aventi diritto all'esenzione).

Sempre in base alle indicazioni del SSN, le coppie della popolazione generale, che hanno un rischio "generico" per la FC, se vogliono fare il test genetico, devono individuare un buon centro pubblico o privato dove eseguirlo e poi lì devono essere disposte a pagarlo; il costo può variare, per un test di primo livello, dai 150 ai 200 euro per persona.

Però la questione è confusa: l'applicazione delle norme, gli stessi costi del test variano molto da struttura a struttura, da città a città e da regione a regione. Per fare un esempio, nel Veneto, contrariamente alla realtà d'altre regioni, il soggetto della popolazione generale può fare il test in alcune strutture pubbliche, dietro richiesta del medico curante e pagando non l'intero costo del test, ma solo il ticket di 36 euro perché il resto del costo è coperto dal SSN.

Ad aumentare ulteriormente la confusione e in definitiva l'inadeguatezza delle norme che regolano l'accesso al test, c'è il fatto che in pratica c'è una fascia della popolazione generale che esegue il test senza dover pagare ed è quella costituita dalle coppie infertili. Queste coppie, (si stima che nei paesi industrializzati attualmente circa il 15% delle coppie in età fertile abbia problemi ad avere figli) (1), quando accedono alle strutture pubbliche per una procreazione medicalmente assistita, vengono sottoposte al test per il portatore FC, spesso senza saperlo, nell'ambito dei test fatti "a pioggia" per stabilire le cause dell'infertilità. In realtà solo un particolare tipo d'infertilità, e per di più solo maschile, rappresenta un rischio aumentato di presenza del gene CFTR (è l'infertilità dovuta all'atresia congenita dei dotti deferenti). Ma ormai la consuetudine si è instaurata, sostenuta anche da alcune lineeguida di organizzazioni scientifiche (2) e soprattutto

dalla valutazione dell'opportunità di prevenire la malattia.

Ma allora perchè il criterio della prevenzione non è valido anche per le coppie della popolazione generale? Si potrà obiettare, come ha fatto il medico del caso in questione, che è questione di numeri e le coppie della popolazione generale sono ben più numerose. Ma resta il fatto che non è logico adottare due pesi e due misure, realizzando l'assurdo che chi vuol fare il test e si è informato e lo sceglie consapevolmente, deve pagarlo, e chi non ha nemmeno mai sentito parlare di questa malattia, però ha un problema d'infertilità, fa il test senza averlo chiesto.

Una soluzione più equa per entrambe le situazioni andrebbe identificata, tanto più che i costi reali del test sono molto diminuiti in questi anni (anche se resta sempre un test non "economico" e non di facilissima esecuzione).

Questo per quanto riguarda le norme: chi scrive ritiene debbano essere modificate perché poco ragionevoli. Per quanto riguarda poi la posizione dei medici curanti di base, da un lato hanno bisogno di essere più informati (si può leggere sul sito l'articolo del 15/2/06 "Medici poco informati sui test genetici" nella sezione "Progressi di Ricerca"), dall'altro non hanno il compito di decidere al posto dei loro assistiti su questo problema, adducendo motivazioni o valutazioni di economia sanitaria che sono frutto di opinioni personali (3). Hanno il compito di dire come stanno le cose (se lo sanno) e poi lasciare all'assistito la decisione. In una società dove i costi per la salute sono comunque alti e dove si è disposti a pagare per beni ben più fugaci, sarà l'interessato a decidere se quello della prevenzione della FC è un costo che merita di essere pagato.

- 1) <a href="http://www.cesil.com/settembre01/italiano/7fore-sta.htm">http://www.cesil.com/settembre01/italiano/7fore-sta.htm</a>
- 2) Foresta C et all "Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples" Eur J Hum Genet 2002 May; 10(5): 303-12
- 3) Baars MJ et all "Deficiency of knowledge of genetics and genetic tests among general practicioners, gynecologists, and pediatricians: a global problem" Genet Med 2005; 7(9):605-10

G. Borgo

#### 

Vi chiedo cortesemente di rispondere ad una serie di domande che ci stiamo ponendo, mia figlia ed io, dopo che la mia nipotina di 5 anni, affetta da fibrosi cistica con mutazione DF508, è stata dimessa una settimana fa con la diagnosi di aspergillosi broncopolmonare allergica al lobo superiore e medio destro. Attualmente è in cura con antimicotico e cortisone. Oltre che da aspergillosi, è affetta da sinusite ed è stata colonizzata da Psedomonas aeruginosa. Con questo quadro, cosa ci si deve aspettare e quali sono i rischi, oltre a quelli già palesatisi e quali sono, se ci sono, ulteriori strategie terapeutiche, farmacologiche e diagnostiche utili a controllare l'Aspergillo e i suoi effetti?

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

Vorrei anche dei consigli di comportamento utili a prevenire altri attacchi.

Nello scusarmi per eventuali strafalcioni o banalità imputabili alla mia sicura ignoranza in questo campo, ringrazio per l' attenzione e per la sempre puntuale accoglienza.

Vanda

L'albero bronchiale delle persone con fibrosi cistica ospita facilmente vari batteri, non tutti e non sempre aggressivi nei confronti dell'ospite, e vari tipi di funghi microscopici: tra questi ultimi, ricordiamo la Candida albicans ed alcune specie di Aspergillus, particolarmente l' Aspergillus fumigatus. Sappiamo che questa facilità alla "colonizzazione" da parte di batteri e funghi è legata alla ridotta capacità del tratto respiratorio, tipica della fibrosi cistica, nel rimuovere questi agenti, che abitualmente tutti introduciamo con l'aria inspirata ma che normalmente eliminiamo, e forse in parte anche all'indispensabile impiego protratto di antibiotici.

Circa il 50% dei pazienti CF hanno le vie aeree colonizzate da Aspergillus fumigatus (1). Questo fungo (inalato come spore) per lo più rimane a lungo un ospite innocente ma in un certo numero di pazienti può indurre una particolare e complessa risposta immnunitaria, caratterizzata dalla produzione di anticorpi tipici delle condizioni allergiche (immunoglobuline IgE) ma anche di altri anticorpi (Immunoglobuline IgG) e da attivazione di risposte specifiche da parte dei globuli bianchi della serie linfocitica. Questa complessa risposta immunitaria alle sostanze prodotte dall'Aspergillus ("antigeni") può indurre qualche danno a livello broncopolmonare, producendo una particolare infiammazione, con comparsa di infiltrati polmonari, bronchite e bronchiectasie. Tale complicanza viene chiamata "Aspergillosi broncopolmonare allergica" o ABPA e interessa dall'1 al 15% di tutti i pazienti CF (1). In uno studio epidemiologico condotto su 12.447 pazienti tratti dal Registro Europeo della Fibrosi Cistica (2) la frequenza di ABPA è risultata in media di circa l'8%: assai rara nei pazienti fino ai 6 anni di età, essa si assesta intorno al 10% nelle età successive. Vi sono probabilmente alcuni fattori che predispongono a questa complicanza: tra questi, una lunga colonizzazione da Pseudomonas aeruginosa, una funzionalità polmonare ed uno stato nutrizionale a lungo compromessi (2, 3) e forse gualche tratto genetico facilitante, oggi allo studio. Va ricordato che l'ABPA può complicare anche altre malattie respiratorie ed in particolare l'asma.

La diagnosi si basa sul rilievo di un deterioramento respiratorio, talora con sintomi di tipo asmatico, con la comparsa di nuovi infiltrati polmonari che non rispondono al trattamento antibatterico, eventualmente dilatazioni bronchiali (bronchiectasie) e impatto di muco nei bronchi; livelli alti di IgE totali nel siero (oltre 1000 unità), immunoglobuline IgE e IgG specifiche anti-Aspergillus fumigatus (1). Il paziente può avere positività ai test cutanei per antigeni di A. fumigatus.

Il trattamento si basa essenzialmente sulla somministrazione protratta di cortisonici (per parecchie settimane ma talora anche per mesi): la durata del trattamento dipende dalla risposta clinica e dal comportamento dei livelli di immunoglobuline E (debbono abbassarsi sotto una certa soglia), il cui dosaggio periodico nel sangue serve a moni-

torare l'efficacia del trattamento. Oggi viene quasi sempre associato anche un trattamento con antibiotici antifungini (itraconazolo in particolare, ma anche voriconazolo, quest'ultimo meno sperimentato), anche se questo intervento suscita ancora qualche controversia (4).

Vale la pena ricordare che molti pazienti CF possono presentare positività ai test cutanei praticati con antigeni di Aspergillus fumigatus (40-60% di tutti i pazienti): questa positività peraltro non consente da sola di far diagnosi di ABPA, si tratta semplicemente di "ipersensibilità" all' Aspergillus, che non obbligatoriamente prelude al quadro di Aspergillosi broncopolmonare allergica. L'ABPA certamente è una complicanza che può far deteriorare il decorso della malattia polmonare CF, ma è ragionevole pensare che, se trattata precocemente e adeguatamente, specie in giovane età, può risolversi senza sostanziali conseguenze. Nei malati dello studio europeo (2) non vi è stato nei soggetti con ABPA declino di funzione respiratoria diverso rispetto agli altri pazienti, almeno nel periodo di studio (4 anni).

In appendice a queste informazioni, vale la pena ricordare che si è a lungo ritenuto che l' Aspergillus fumigatus non sia di per sé un agente capace di provocare direttamente danno polmonare nei malati FC, come avviene per alcuni batteri. Tuttavia, recentemente sono stati segnalati casi in cui la presenza costante di Aspergillus nelle colture di escreato, associata a manifestazioni polmonari che non risolvevano con il trattamento antibiotico mirato ai batteri isolati, pur in assenza di altri segni di ABPA, ha indotto ad un trattamento con farmaci antifungini, con esito assai favorevole (5): gli Autori di questo studio parlano di "bronchite da Aspergillus". La segnalazione merita peraltro conferme basate su più ampie casistiche e, possibilmente su studi prospettici.

G. M.

- 1. Stevens DA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003;37 Suppl 3:S225-64
- 2. Mastella G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2000;16:464-471
- 3. Ritz N, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspegillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr. 2005;164:577-82 4. Hilliard T, et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibrosis. 2005;4:215-20
- 5. Shoseyov D, et al. Aspergillus Bronchitis in Cystic Fibrosis. Chest. 2006;130:222-226



## della campagna ••••• D'AUTUNNO 2006

## Un grazie a...

Vorremmo poter ringraziare personalmente quanti hanno contribuito al successo di questa Campagna d'Autunno, rivolta a far conoscere e a raccogliere fondi per la ricerca CF. Sono parecchie migliaia le persone che si sono date da fare: da chi ha inviato o promosso l'invio di SMS solidali, a chi ha inviato piccole o grandi donazioni, a chi ha ottenuto collaborazioni di comunicazione da parte di TV e radio locali, a chi ha organizzato eventi speciali con distribuzione di materiale informativo e offerta di gadgets. Tra questi ultimi si sono distinte Delegazioni e Gruppi di Sostegno della Fondazione, con l'aiuto di tanti volontari, ma anche singole persone o famiglie o gruppi che per la

prima volta hanno voluto cimentarsi. C'è chi ha avuto grande successo e chi crede di aver realizzato meno di quanto atteso, ma tutti hanno contribuito a sollevare più diffuso interesse alla ricerca per cure risolutive della fibrosi cistica. Pubblichiamo notizie ed immagini di alcuni eventi di cui ci è pervenuta informazione. Di molti altri ancora non abbiamo documentazione. Molti sono ancora impegnati per la Campagna Natalizia. Nel prossimo Notiziario FFC pubblicheremo i nomi di coloro che più si sono attivati con noi nella Campagna d'Autunno e in quella di Natale, pur con la consapevolezza che ne dimenticheremo senza volerlo molti altri.

#### ••••• MILANO

#### Apertura della Campagna d'Autunno 2006 con conferenza stampa nel palazzo del Gruppo Valentino in via Turati a Milano

Il 26 settembre l'ufficio stampa della Fondazione, con le solerti giornaliste Patrizia Adami e Michela Toffali, organizza a Milano l'annuncio alla stampa della Campagna d'Autunno 2006. Numerose le testate di periodici a diffusione nazionale presenti. Illustrati i programmi della campagna, presentati in anteprima gli spot TV e radio e il manifesto della Campagna. Gli interventi sono del presidente Vittoriano Faganelli, di Matteo Marzotto, vicepresidente della Fondazione e principale testimonial della Campagna assieme al simpaticissimo Gianluca, pure presente, di Paolo Del Debbio, il giornalista e docente grande Amico della Fondazione, di Graziella Borgo e Gianni Mastella per la parte scientifica della comunicazione, ed infine di Gino Vespa, una persona con fibrosi cistica che fornisce un quadro vissuto e toccante del





vivere con la malattia e del senso realistico dello sforzo di ricerca per combatterla. Ma soprattutto, a dare vivace testimonianza personale , vi è un nutrito gruppo di altri giovani con fibrosi cistica, di cui alcuni che hanno ricevuto trapianto di polmoni: essi hanno gioiosamente festeggiato il 40° compleanno di Matteo Marzotto, che cadeva proprio in quel giorno.

**Sopra**: I relatori della conferenza stampa: da sinistra, Faganelli, Rosellini, Gianluca, Marzotto, Del Debbio, Borgo, Mastella.

A sinistra: Matteo Marzotto (al centro) festeggiato per il suo 40° compleanno da giovani con FC: da sin. Gino, Marzia, Daniela, Donatella, Claudia, Claudio.

#### Mostra fotografica di Marta Marzotto nel centro di Milano

"Come eravamo". Una originale mostra fotografica svoltasi a Milano presso la Monte-Carlo Art Gallery dal 15 ottobre all'8 novembre. La mostra era dedicata a rilevanti documenti fotografici del passato, in cui figurano, accanto a Marta Marzotto e alla sua famiglia, personaggi famosi del mondo dello spettacolo, dell'arte, della moda, della politica.

La mostra è stata allestita da Ottavio Fabbri, titolare della Galleria ed il ricavato della vendita dei bellissimi cataloghi, per desiderio di Marta e Ottavio, è stato completamente devoluto alla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (quasi 9 mila euro).

Nella foto: Alcune immagini dei documenti esposti



#### ••••• MILANO (Brugherio)

Una giornata dedicata da Stefania alla ricerca CF presso la Parrocchia di San Bartolomeo a Brugherio. Foto: Stefania (a destra) con ciclamini, tazze e magliette nella piazza di Brugherio



I tre magnifici sessantenni, Alberto Vaccari, Roberto Danieli, Antonio Pavan.

#### ••••• TREVISO (Mogliano Veneto) - Villa Condulmer

Alberto Vaccari di Thiene (VI), Roberto Danieli di Asolo (TV) e Antonio Pavan di Costabissara (VI) immortalati nei loro splendidi primi 60 anni durante la grande festa di compleanno a Villa Condulmer di Mogliano con 400 invitati. Hanno chiesto un regalo particolare adatto alla loro saggezza: l'adozione di un progetto di ricerca. Amici e parenti li hanno accontentati adottando il progetto FFC 14/2006 di 20.000 euro! Che dire? Ci sono fatti nella vita che ogni tanto ci lasciano senza parole!



Donatella, a destra, con la solerte sorella allo stand di Bussero.

#### ••••• MILANO (Bussero)

Durante la Settimana della ricerca CF il Gruppo di Sostegno FFC di Bussero è stato fruttuosamente presente con il suo stand nella piazza di Bussero

#### ••••• TREVISO (Montebelluna)

La top-delegazione FFC "la Bottega delle Donne" di Montebelluna ha mantenuto, come al solito, alto il tiro, adottando un nuovo **progetto di ricerca** (progetto FFC #3/2006) del costo di 60 mila euro. Tra le molte attività ha organizzato nella Barchessa di Villa Pola (non lontana da Montebelluna), il 22 ottobre, una **gara di "Burraco"**: che cosa sia il "Burraco" non ci è dato di sapere ma sappiamo che la gara ha ottenuto una grande partecipazione ed ha fruttato non poco per l'adozione del progetto.

A destra: l'impegno dei giocatori ai tavoli e la premiazione dei vincitori da parte di tre Grazie della Bottega (Annmaria Danieli, la boss, prima a sinistra).

Ad opera di Veneto Banca (grazie al suo Presidente Vincenzo Consoli) la Bottega ha ottenuto l'inserzione dell'invito all'SMS solidale presso tutti i bancomat delle filiali ed inoltre la spedizione a 45.000 clienti di un volantino della Campagna.

Il fulcro della "Bottega" è appunto la vendita al pubblico degli **oggetti di artigianato** che le Donne della Delegazione (una trentina di simpaticissime e ingegnose Signore di Montebelluna) hanno creato con le proprie mani nel corso dell'anno.





#### A sinistra:

l'inaugurazione della Bottega presso la piazza centrale di Montebelluna, l'11 novembre, con la presenza affettuosa del sindaco di Montebelluna, Laura Bettinato (seconda da sinistra in alto) ed alcune Donne della Bottega.

#### ••••• TREVISO (Trevignano) Laghetto Zapparè

E' un quieto laghetto della pianura trevisana, presso il quale Maria Russo gestisce una brillante attività di pesca sportiva. Ci sono nella vita momenti in cui sembra che il mondo ti crolli addosso. In uno di questi momenti la carissima signora Maria ha saputo reagire alla perdita di una persona cara pensando di aiutare gli altri. E così, dopo aver fatto recentemente una generosa donazione per la ricerca CF, ha esposto e offerto agli sportivi presso il suo laghetto i gadgets della ricerca ed ha organizzato il 26 novembre con successo una Gara di pesca, il cui ricavato è stato devoluto alla Fondazione FFC.



#### ••••• TREVISO (Trevignano, Padernello, Istrana)

Per Gino Pozzobon ,responsabile della Delegazione FFC di Trevignano, la ricerca è abbinata allo sport: i risultati vincenti arrivano investendo in fatica, costanza, professionalità. Alla "sua" classica manifestazione di Motocross il 22 ottobre c'era anche Matteo Dottori, campione europeo oper di cross.

Sono stati allestiti banchetti con gadget per la ricerca sia a Trevignano alla festa dello sport con l'aiuto degli alpini e del gruppo cinofilo della Protezione Civile sia a Padernello di Istrana (TV) dai generosi collaboratori Marcello e Cecilia.

A destra: Padernello (TV) Il gazebo della ricerca

In basso a destra: Trevignano - festa dello sport. Anche il gruppo cinofilo della Protezione Civile è con noi.

Sotto: Il Sindaco di Trevignano premia Matteo Dottori,

il giovane campione europeo oper di cross







#### ••••• PESCARA

La Delegazione FFC di Pescara, guidata dall'instancabile Ida Mascioli, cui si è associata anche la nuova Delegazione di Teramo, coordinata da Daniela Papa, ha organizzato , con vario successo, parecchie iniziative in Abruzzo. Ida intende richiamare l'attenzione sulla cena per la ricerca CF tenutasi a Pescara il 27 ottobre, finita con danze in grande allegria.





**Pescara** Cena e danze improvvisate.

#### ••••• PESARO

A Pesaro fine settembre. Grande festa di compleanno: il sessantennio di **Silvana Ratti**, la regina della moda nelle Marche. Silvana rinuncia ai regali e incoraggia i suoi invitati a donare per la ricerca CF. Una valanga di risposte: la somma accumulata consente l'adozione del **Progetto FFC** #24/2006. Un grazie pieno a Silvana Ratti e a tutti i suoi Amici, che sono diventati anche Amici nostri.

Silvana Ratti, la prima a destra, con alcune amiche alla festa del suo 60° compleanno.



#### ••••• MOLFETTA (BA)

Un riuscitissimo pranzo per la ricerca CF è stato organizzato a Molfetta il 22 ottobre dalla Delegazione FFC di Molfetta animata dalla vivacissima Francesca Tamborra.

#### Nella foto sotto:

il folto gruppo che ha organizzato l'evento (partendo da sinistra in basso: Francesca, Nora, Lucia, Angela T, Angela A, Giuseppe (con bimbo), Andrea, Francesco, Concetta, Giovanni, Annalisa (con bimba), Girolamo, Carolina (inviata della Fondazione), Gianni, Lucia, Gianni.





Di grande successo il gazebo con offerta di gadgets per la ricerca CF il 24 ottobre in corso Umberto.

#### Foto sopra:

Il gazebo ospita gran parte della Delegazione di Molfetta

#### ••••• LIVORNO

Alla Delegazione FFC di Livorno è dovuta l'organizzazione della Festa del Quartiere Shangai ("La Cina è vicina"), che ha coinvolto molte persone ed ha fruttato una significativa raccolta di donazioni.

#### ••••• VICENZA (Arzignano)

"Sapori e Colori". Una cena di alta classe, ideata da Alfredo Pelle, noto esperto enogastronomico e giornalista dell'Espresso ed organizzata ad Arzignano presso il ristorante "Al Campanile" il 9 novembre da Dario Antoniazzi, responsabile della Delegazione FFC di Vicenza. La cena era dedicata agli imprenditori della provincia di Vicenza. Vi hanno partecipato anche numerosi sindaci delle vallate vicentine ed il vicepresidente della Fondazione FFC, Matteo Marzotto. La cena si è conclusa con un'asta di quadri d'autore ed oggetti preziosi.





A sinistra: Il giornalista esperto di enogastronomia Alfredo Pelle.

A destra: La graziosissima Mariachiara con Matteo Marzotto e Dario Antoniazzi.



#### ••••• VICENZA (Novale di Valdagno)

La Delegazione FFC di Vicenza ha la sua Sezione di Valdagno (VI) che con Roberto Fornasa si "batte bene" per sensibilizzare la zona. Le iniziative di sensibilizzazione e raccolta fondi sono state rivolte soprattutto al coinvolgimento dei giovani: Maratonrock e InstradiAmoci, dove la strada è diventata il

luogo di animazione per bambini per un pranzo comunitario, per far musica e teatro, sono stati i due eventi dove i giovani hanno "incontrato" anche la fibrosi cistica. Mentre la nota cabarettista Giusy Zenere con il corpo di ballo Cailotto Dancing hanno rallegrato la serata dei "meno giovani" al Circolo "La ruetta" di Novale.









Colonna a destra: Maratonrock di giorno e di notte. In alto a sinistra: La strada di InstradiAmoci che... sognamo! Sotto a sinistra: Fornasa (il primo da sx) con gli organizzatori di InstradiAmoci e Maratonrock, giustamente felici per la buona riuscita degli eventi.

#### ••••• VICENZA (Chiampo)

Chiampo, capitale della Delegazione FFC di Vicenza, che quest'anno ha prodotto uno straordinario CD-ROM "Speciale Cori" e che ha adottato il progetto FFC #3/2005 del costo di 30 mila euro. Il CD è stato presentato nel Duomo di Chiampo, il 12 novembre, con la partecipazione della maggior parte dei gruppi corali che hanno donato le loro melodie alla causa della ricerca CF. E' stata una splendida manifestazione: il Duomo era stracolmo di gente entusiasta, erano presenti sindaci ed altre autorità della Provincia di Vicenza e della Regione Veneto. Impeccabile maestro di cerimonia il Dario Antoniazzi, Assessore alla Cultura del Comune di Chiampo, le prestazioni corali dol-



cissime e cariche di nostalgia, commoventi le presentazioni del Maestro Bepi De Marzi, famoso autore di classiche canzoni di montagna. Già venduti i primi 1000 CD. Ma la Delegazione di Vicenza presume che molti altri ne verranno venduti nel mese di dicembre, assieme all'offerta di ciclamini, nelle bancarelle che saranno allestite in molte piazze delle valli vicentine. I gruppi corali che hanno contribuito all'edizione musicale: Amici della Montagna-Vicenza; Bianche Cime-Belluno; Juveniliter-Vicenza; Coro Misto di Crespadoro; "Maranini"-S. Quirico Valdagno; Coenobium-Piovene Rocchette; "El Vajo"-



Chiampo; "Gramolon"-Montebello Vicentino; I Crodaioli-Arzignano; "Acqua Ciara"-Recoaro; GEV-Vicenza; Coro di S. Pietro Mussolino; "Sondelaite"-Chiampo; "Le Voci"-Chiampo; "Voces e Ammentos"-Galtelli Nuoro.

Il coro Sondelaite ha presentato una nuova deliziosa canzone "Carezze di Vita", specificamente dedicata alla Fondazione FFC, composta per le parole da Martina Raso (che è stata anche brillante conduttrice della manifestazione) e per la musica da Cristina Marchesini.

**Foto sopra:** Il coro GEV di Vicenza diretto dal Maestro Pierantonio Zolin

A sinistra: Bepi De Marzi, Cristina Marchesini, Martina Raso, Dario Antoniazzi, Giuliana Fontanella (Presidente III Commissione per le Attività Produttive del Consiglio regionale Veneto)

#### ••••• CATANZARO

Anche gli scrittori possono contribuire a sostenere la ricerca CF. E' il caso di Gennaro Brescia, noto esperto, studioso e scrittore di materie amministrative di Catanzaro, che ha voluto destinare alla Fondazione tutti i proventi derivanti dai diritti d'autore del suo ultimo libro dal titolo "Il nuovo concordato preventivo" (Maggioli Editore, S. Arcangelo di Romagna). Uno speciale ringraziamento al simpatico scrittore calabrese.

La copertina del libro di Gennaro Brescia.

## Il nuovo concordato reventivo

#### ••••• VERONA

#### Veronafiere - Fiera internazionale dei Cavalli Purosangueitaliano

Nell'ambito dell'annuale Fiera internazionale dei cavalli (9-12 novembre) ha avuto luogo a Verona un evento di grande rilievo a favore della ricerca CF. L'iniziativa ha preso il nome di Purosangueitaliano, un marchio creato da Tagliani & Grigoletti . Un ricco stand per tutta la durata della Fiera, con offerta di gadgets della Fondazione e di magliette "Purosangueitaliano" appositamente create per l'occasione, ha segnato la presenza della Fondazione nella più grande fiera mondiale dedicata ai cavalli. Ma il cuore dell'evento è stata la Serata di gala, nell'ambito del salone dell'Eccellenza, il 10 novembre, con ricca cena, partecipata da 400 ospiti, e seguita da un'asta con vendita di preziosi oggetti di alta moda e di due cavalli di razza, offerti da sponsors amici. Ha coronato la serata una sfilata di splendidi cavalli arabi.

Hanno animato la serata, facendosi anche battitori d'asta, oltre a Matteo Marzotto, alcuni importanti personaggi del mondo televisivo, tra cui Marco Baldini e Guido Bagatta. Madrina della serata Alessia Fabiani.

L'iniziativa è stata promossa dalla Delegazione FFC di Milano, con il fondamentale contributo di Luca Capelli, con il sostegno dell'ufficio stampa ché dell'ufficio marketing sociale e relazioni



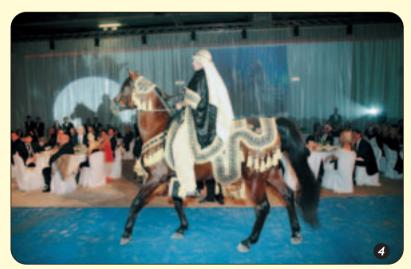
Marco Baldini esibisce la maglietta "Purosangueitaliano" dopo averla firmata allo stand della Fondazione

oltre ai professionisti specificamente ingaggiati.





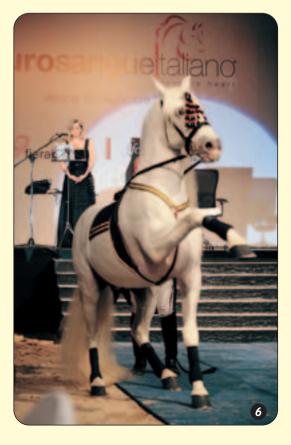








- 1 Il Presidente della Fondazione saluta i convenuti assieme a Matteo Marzotto e Alessia Fabiani
- 2 Gli animatori della serata: da sinistra, Marcello e Guido Bagatta, Alessia e Matteo, Antonella Rana (donatrice di un cavallo) e Marco Baldini
- **3** Gli ultimi pezzi all'asta.
- 4 Cavallo arabo di "Mille e una Notte"
- **5** Il sogno di un cavallo bianco
- **6** Con il saluto di un maestoso cavallo bianco si chiude la serata



#### Maratona di Verona

Si è svolta a Verona il 29 ottobre l'annuale gara nazionale di Maratona con oltre 2000 partecipanti. La Fondazione era presente in piazza Brà presso l'arrivo con un grande banchetto di offerta gadgets e ciclamini, gestito da giovani studenti dell'istituto "Fermi": Maria Barreca, Chiara Bardini, Chiara Malaman, Cecilia Soffiati, Lidia Appoloni, Simone Zeni, Angela De Siena, Chiara Conati, Ilaria Adami .

A destra: L'arrivo dei maratoneti



#### Supermercati del Veronese

Pasquina Pachera e Jolanda.

Il 28 e 29 ottobre la Fondazione è stata presente con stands gestiti da numerosi volontari in due grandi supermercati, "La grande Mela" e "Supermercati Rossetto". I volontari coordinati da Marina Giacopuzzi erano: Doriana Trevisani, Emanuela Sammarone, Luisa Lucchese, Amci del Lions Club Scaligero, Massimila Melotti, Silvia Brunelli, Michela Pecora,

Caprino veronese, Colà di Lazise, Castelnuovo del Garda, Peschiera del Garda, Cavalcaselle

Nei giorni 22 e 29 novembre, presso le parrocchie delle 5 località veronesi, sono stati allestiti dalla Delegazione del Lago di Garda e Bergamo stands per la distribuzione dei "ciclamini della ricerca"

La Delegazione del Lago di Garda e Bergamo festeggia il Battesimo di Simone, in braccio alla mamma Eleonora, con il fratellino Matteo e il papà Paolo





#### BERGAMO (Sotto il Monte, Villa D'Adda, Carvico, Suislo, Venzone, Calusco d'Adda)

Ancora la Delegazione del Lago di Garda e Bergamo, con l'infaticabile Eleonora, è stata attivissima nella provincia di Bergamo, organizzando il mercatino degli oggetti preziosi preparati da Eleonora e le "reclute del Belgio", Rina, Nelle, Linda e Rita, nei giorni 14 e 15 ottobre in località Sotto il Monte, il paese di papa Giovanni, in occasione della II manifestazione "Sapere, sapori...Sipari".

Inoltre, presso le Parrocchie delle 5 località sono stati allestiti degli Stands dei ciclamini il 22 e 29 ottobre.

La Delegazione ha inoltre venduto 1000 calendari "Vorrei..."

Il ricco mercatino di oggetti preziosi a Sotto il Monte



Rina, Nellie, Linda e Rita, le signore di Anversa nel Belgio reclutate dalla Delegazione del Lago di Garda e Bergamo, che si riuniscono due volte la settimana per mettere a frutto le loro esperienze e creare con le loro mani d'oro splendidi lavori di ricamo e giocattoli d'altri tempi, che vengono poi regalati alla Delegazione per i suoi mercatini.

#### •••• BERGAMO

Anche la Delegazione di Villa d'Almè, coordinata da Emanuela Martinelli, è presente nelle piazze di Bergamo con il gazebo della ricerca CF. La Delegazione, con l'iniziativa di Fedora Pedrini ha organizzato anche un'importante trasmissione televisiva sul canale "Bergamo TV" (con la partecipazione di Marzia e Graziella Borgo) ed una manifestazione culturale molto riuscita a Villa d'Almè, con la partecipazione del Dr Buzzetti, il tutto curato da Maria Teresa Martinelli Capitanio con la collaborazione di Fedora Pedrini.

A Bergamo Alta il gazebo della Delegazione FFC di Villa d'Almè



#### ••••• BERGAMO (Trescore Balneario)

La Delegazione di Cenate e Trescore, animata da John Brignoli, ha vivacizzato con il suo stand l'Autunno di Trescore balneario.



Nella piazza di Trescore, bimbe che giocano nello stand della ricerca

#### ••••• LECCO (Novate)

Il 22 ottobre il grazioso paese di Novate ha ospitato un riuscitissimo chiosco di ciclamini, ancora per iniziativa della Delegazione del Garda e di Bergamo

#### ••••• BRESCIA (Sirmione)

Un altro colpo della Delegazione del Garda a Lugana di Sirmione con un efficace stand il 29 ottobre



Stefania e Daniela in una delle 12 postazioni della della Delegazione Lago di Garda e Bergamo

#### ••••• VENEZIA

Un'idea nata in occasione della festa settembrina dei sessantenni a Villa Condulmer tra Matteo Marzotto e il comandante Soddu. direttore generale della Myair, una Compagnia aerea low-cost di crescente successo. Presto fatto un accordo con la Fondazione FFC per la donazione di 0,5 euro da parte dei clienti Myair per ogni biglietto aereo acquistato. I viaggiatori Myair nell'ultimo anno sono stati oltre un milione.

Il 6 ottobre si è tenuta presso l'aeroporto Marco Polo di Venezia una grande manifestazione per celebrare il contratto di acquisto di 19 nuovi jet Bombardier tra la compagnia Myair e la compagnia francese produttrice. La Fondazione FFC era rappresentata dal suo vicepresidente Matteo Marzotto e dal suo direttore scientifico Gianni Mastella, con l'assistenza del servizio di Comunicazione (Tecla Zarantonello) e

del suo ufficio stampa (Patrizia Adami, Michela Toffali). Nella cerimonia è stato annunciato l'accordo tra Myair e Fondazione, mentre il Presidente della Bombardier ha elargito alla Fondazione una donazione di 10 mila euro.



Da sinistra: Steven Ridolfi (Presidente Bombardier), il comandante Soddu (Direttore Generale Myair), Matteo Marzotto (Vicepresidente Fondazione FFC), Carlo Bernini (Presidente Myair).

#### ••••• VITTORIA, RAGUSA, MESSINA

Lo slogan del nostro Salvatore La Lota, responsabile del Gruppo di Sostegno FFC di Vittoria (Ragusa), è "Si può fare di più? Allora io lo faccio!" e lo ha fatto davvero.E' riuscito a tappezzare Vittoria e Ragusa con manifesti grandi e grandissimi (6 metri x 3 metri): i più grandi d' Italia!

I 18.000 tifosi presenti allo stadio di Messina per la partita di calcio Messina-Chievo hanno fatto la loro conoscenza con la fibrosi cistica sia leggendo lo striscione messo al centro del campo sia con lo Spot radio dell'SMS trasmesso ripetutamente prima. durante l'intervallo e alla fine della partita. Ma l'invito a donare per la ricerca ha raggiunto l'intera isola grazie ad uno spettacolo in piazza con la cantante Anna Tatangelo mandato in onda su Antenna Sicilia.

Salvatore ha pensato anche a raccogliere fondi con



fiori speciali: seminati e coltivati dai ragazzi dell'Istituto tecnico agrario di Ragusa. Mentre gli studenti di tre scuole di Vittoria hanno dato il loro contributo vendendo i calendari della ricerca. Salvatore ringrazia tutte le persone (e sono molte) che lo hanno aiutato. Mentre noi aspettiamo con ansia il prossimo ottobre per vedere cosa mai si inventerà per sensibilizzare la sua amata Sicilia.

Foto sopra: Messina 29 ottobre. Partita Messina-Chievo (2-2): prima dei calciatori arriva... lo striscione di Salvatore per l'SMS per la ricerca

Foto a sinistra: Vittoria e Ragusa: uno dei maximanifesti della campagna di informazione e raccolta fondi, della serie " nessuno può sfuggirmi!"



#### ••••• CATANIA

L'irresistibile Armanda ha piazzato la Delegazione di Catania in due **fiere** locali e nel mese di ottobre era presente in piazza con offerta di tazze e magliette "Il mondo di Sara": la raccolta di contributi è stata eccezionale ed ha coinvolto alcune scuole, tra cui quelle del circolo didattico "Don Antonio La Mela" di Adrano e la scuola "Pizziconi" di Catania.

Il festoso banchetto della Delegazione FFC di Catania

#### ••••• FERRARA (Ostellato)

Diamo un colore al novembre della Delegazione FFC di Ferrara? E' l'arancione, noto colore della zucca, ma soprattutto della positività. A Ostellato si tiene la famosa



della Zucca, dal 12 al 18 novembre. La Delegazione FFC di Ferrara, guidata da Claudia e Lorenzo ha organizzato tre eventi: il 12 novembre l'offerta di gadgets nella piazza centrale; il 16 novembre una Cena Istituzionale, "La zucca dei desideri", cui hanno partecipato i sindaci di 9 Comuni del Delta del Po, numerosi imprenditori della Zona Si.Pro nonché di Bologna e dintorni, il Rotary Club e il Dr Miano di Cesena in rappresentanza della Fondazione. Lo scopo principale dell'evento era quello di promuovere l'adozione di un nuovo progetto 2006 da parte degli imprenditori ferraresi: la cosa ha alte probabilità di successo.

La settimana della "Zucca" si è conclusa con un **concerto di canti trentini** tenuto dal Coro "Martinella" di Serrada (TN) al teatro Barattoni. Il coro si è esibito

un repertorio di canzoni di Battisti e De Andrè: "....semplicemente fantastico" è l'espressione di commento di chi ha partecipato. Claudia e Lorenzo ci hanno comunicato che "La serata è stata interamente dedicata ai nostri Amici del territorio ferrarese che oggi sono angeli e in primo luogo è stato il nostro augurio di Buon Compleanno a Sandro che da marzo ci sta proteggendo...!"

anche con

Gli eventi di Ostellato hanno guadagnato la simpatia e la collaborazione di *Verde Delta*, l'agenzia che cura le feste naturalistiche nel territorio ferrarese e che si è impegnata, tramite la splendida responsabile, signora Arianna, che intendiamo per questo fortemente ringraziare, di inserire il logo della Fondazione FFC ed i suoi bollettini di c/c postale nelle numerose pubblicazioni di Verde Delta. L'agenzia intende anche mettere a disposizione della Delegazione ferrarese volontari per gli eventi FFC che saranno organizzati in futuro in questo territorio.





Sopra: Prima Cena "La Zucca dei Desideri" a Ostellato ed il nuovo logo coniato per questa cena diventata "stabile" A sinistra: Il coro "Martinella" di Serrada al teatro Barattoni di Ostellato

#### ••••• FERRARA (Comacchio)

A Comacchio (Ferrara) il Gruppo di Sostegno FFC di Comacchio, in collaborazione con la Delegazione di Ferrara, ha organizzato una presenza significativa della Fondazione alla Festa di Halloween nei giorni 29-30-31 ottobre.

#### •••• TORINO (Moncalieri e Montalto Torinese)

La Delegazione di Torino ha avuto un grosso successo con un banchetto al Mercatino dell'Antiguariato. Sono state vendute oltre 300 piante di bellissimi cicla-

Significativa anche la presenza della Delegazione alla Fiera del bollito di Montalto

#### A destra:

La piazza di Moncalieri con la bancarella della Delegazione di Torino

#### Sotto:

I ciclamini di Moncalieri.



••••• TRENTO

L'Associazione Trentina Fibrosi Cistica è un Gruppo di Sostegno della Fondazione che ha adottato lo scorso anno un importante progetto di ricerca FFC (#11/2005). Ha messo in moto nell'annata molte iniziative culturali, di sensibilizzazione e raccolta fondi per la ricerca CF, compresa una riuscitissima presenza con gazebo nella piazza centrale di Trento nei giorni 20 e 21 ottobre.

Il 18 novembre a Mezzocorona presso le Cantine Rotare è stata organizzata una cena di gala "Arte Musica e Sport", il cui ricavato è stato devoluto alla ricerca CF.

Sotto: Il gazebo della ricerca in piazza Pasi a Trento. La signora Pelz (seconda da destra) responsabile dell'Associazione trentina, con gli amici e collaboratori Andrea, Sabrina e Cristina





Bellissima l'iniziativa di un gruppo della Val Badia, guidato dalla signora Cristina Kirker: la creazione di oggettistica molto aggraziata e molto apprezzata dai valligiani e villeggianti della Val Badia e vendita degli oggetti durante la Campagna d'Autunno per la ricerca CF. Un successo! Un plauso e un grazie speciale alla signora Cristina, che ha messo insieme una somma considerevole per la ricerca CF ma soprattutto ha suscitato diffuso interesse per la causa...

#### ••••• SAVONA (Albenga)

Organizzato dalla Delegazione FFC di Belluno, il Rally di Albenga, intitolato "iovinconellaricerca.it", animatore Lino Sommavilla con la collaborazione di Mauro Moreno e altri volontari. In quell'occasione una cena organizzata da "8wheelsrallyteam" ha fruttato una bella somma per la ricerca CF. La Delegazione di Belluno ha adottato un nuovo progetto (progetto FFC #9/2006) del costo di 30 mila euro.

**Sotto:** Una vettura partecipante al Rally di Albenga con il logo della Delegazione FFC di Belluno "iovinconellaricerca.it"



#### ••••• SAVONA

Il Gruppo di Sostegno FFC di Savona ha allestito uno stand il 5 novembre al Centro Commerciale "Il Gabbiano", con folta partecipazione di pubblico. Il Gruppo ha inoltre attivato 5 emittenti radio di Genova, Albenga e Savona, che hanno trasmesso ripetutamente lo spot FFC.

#### A destra:

Stand al centro commerciale "Il Gabbiano" di Savona. Piccole sostenitrici crescono: anche la piccola Matilde, nipote di Nora la referente del Gruppo, ha contribuito al successo della giornata.

#### ••••• VERBANIA

La Delegazione FFC di Verbania ha organizzato a Verbania non solo l'offerta di gadgets per la ricerca ma anche una festa piacevolissima con giochi e animazioni per ragazzi. Claudio,

responsabile della Delegazione, ha anche ideato e realizzato, assieme ad Eleonora della Delegazione Lago di Garda, un bellissimo calendario, in offerta negli eventi natalizi, ispirato al sogno dei bambini con fibrosi cistica "Vorrei....."







Il cartellocollage di Claudio con le immagini della festa del 22 ottobre.

#### ••••• ROMA (Stadio Flaminio)

Il grande Test-Match di rugby Australiaper soffio, Italia (vinto, un dall'Australia!) al Flaminio di Roma l'11 novembre: 25 mila spettatori. Il grande evento sportivo si inserisce nella collaborazione avviata tra la Federazione Italiana Rugby e la Fondazione FFC. Durante l'evento è stato dato un forte lancio agli SMS solidali: altrettanto è stato fatto nella trasmissione della partita mandata in onda in diretta dalla TV La7.

Un momento del Test Match di rugby Australia Italia, dedicato alla ricerca CF: vittoria dell'Australia





#### ••••• ROMA (Monterotondo)

Il neonato Gruppo di Sostegno FFC di Monterotondo, il cui referente è Massimiliano Rosazza, è alle prime armi, ma ha voluto cimentarsi con buoni risultati l'8 ottobre nella piazza di Monterotondo: chi ben incomincia....

Massimiliano con il suo bambino, a Moterotondo di buon mattino, attende i volontari e la gente.

#### •••• BOLOGNA

La Delegazione FFC di Bologna alla grande: ha adottato quest'anno un **nuovo progetto** di ricerca CF (progetto FFC #21/2006) del costo di 25 mila euro, che verrà finanziato con i proventi di varie manifestazioni, cui hanno contribuito anche i Gruppi di Sostegno di Castel San Pietro e di San Lazzaro.

Da segnalare: la presenza alla Fiera del Volontariato il 23 settembre a San Lazzaro di Bologna; stand con ciclamini, eriche e gadgets FFC in via D'Azeglio dal 21 al 29 ottobre; stand con stelle di Natale e gadgets alla Mostra-Mercato "Magia di Natale" di Villa Nasicae a Castenaso di Bologna. Ma il top della campagna per Bologna è stato il Mercatino di Oggi e di Ieri, nella sala dei Teatini all'oratorio di San Bartolomeo in Bologna, dal 2 al 10 dicembre: il Mercatino ha visto la partecipazione dei negozianti del Quadrilatero, l'antico Mercato di Mezzo a Bologna.

Il Mercatino di Oggi e di Ieri all'Oratorio dei Teatini presso la chiesa di San Bartolomeo a Bologna





Stand di eriche e ciclamini nel centro di Bologna



Mostra Mercato di Villa Nasicae a Castelnaso

#### ••••• LATINA (Fondi)

Il 5 novembre, con il sostegno della Delegazione FFC di Latina, si è svolta presso l'Auditorum di S. Domenico a Fondi una commovente cerimonia di presentazione del libro Una Luce nella Notte. Un Profeta inviato da Dio di Silviano Guglielmo, dedicato a Padre Pio, con il coordinamento di Carla Forte e la presenza di Don Luigi Mancini. L'incasso della vendita dell'opera è stato donato alla Fondazione con questa motivazione: "Quello che si dona ritorna moltiplicato"

#### ••••• LATINA

Il 21 e 22 novembre la Delegazione FFC di Latina ha organizzato al Teatro D'Annunzio (messo a disposizione dal Comune di Latina e dal sindaco. Vincenzo Zaccheo) una manifestazione nella cornice della mostra *Il mondo di Sara*. Il 21 mattina un **Convegno per gli studenti** delle scuole medie superiori e della Facoltà di Scienze Sanitarie dell'Università, nel quale hanno riferito le Autorità di Latina, il sindaco V. Zaccheo, l'Assessore alle Politiche Sociali della Provincia F. Bianchi, l'Assessore alle Politiche Sociali e al Volontariato del Comune, G. Di Giorni, e la Dirigente dell'Ufficio Scolastico della provincia M.R.

Callosa. Hanno portato contributi scientifici: F. Giancotti, dirigente Liceo Scientifico "Majorana", S. Quattrucci, direttrice Centro CF di Roma, G. Borgo della Fondazione FFC, A. Bevivino del Dip.to di Biotecnologie di Enea Casaccia, Roma.

Il 22 novembre **performance teatrale** "*Rugantino*" a cura del Gruppo "S.M. Goretti", con la regia di Enzo Provenzano

La Delegazione di Latina ha adottato quest'anno un **nuovo progetto** del costo di 35 mila euro (FFC #7/2006), di cui è titolare la Dr.ssa Bevivino.

Vivissimo l'interesse del folto pubblico presente.



Latina Due momenti dello spettacolo teatrale "Rugantino" a Latina

Spettacolo al Teatro Don Bosco: "Il testamento di Lord Brown"





#### ••••• GENOVA (Lavagna)

In questa splendida località del mare ligure la nonna di Benedetta, Mirella Scaramuccia con amiche ha organizzato una interessante raccolta di fondi. grazie nonna Mirella: continua a ricordarci!

Nonna Mirella (la prima a sinistra) con figlia ed amiche al banchetto FFC di Lavagna evviva le nonne



#### ••••• GENOVA

L'amico Mauro sta preparando la costituzione di un nuovo Gruppo di Sostegno a Genova e intanto si è dato da fare nella Campagna d'Autunno per diffondere informazioni e raccogliere fondi.

#### ••••• CREMONA (Soresina, Genivolta, Soncino)

L'attivissimo Gruppo di Sostegno Genivolta ha coperto tre piazze del cremonese con offerta di ciclamini e gadgets nei giorni 15, 22 e 29 ottobre. Risultati eccellenti: un applauso al simpaticissimo gruppo.

## I DONATORI DEGLI SMS hanno un LORO progetto



Non abbiamo ancora i dati definitivi della Campagna SMS 2006, sostenuta da Vodafone, Tim, Wind, TelecomItalia, e 3Italia, che vivamente ringraziamo.

Tuttavia, abbiamo sufficienti stime per attribuire la somma di 45.000 euro all'adozione di un progetto (progetto FFC #4/2006). Decine di migliaia di persone hanno donato e sono diventate "Il

**Popolo degli SMS FFC"**, titolare dell'adozione di quel progetto.

Purtroppo l'esito economico della Campagna è stato al di sotto delle aspettative, in quanto più della metà di

coloro che hanno attivato l'SMS ha avuto annullata la donazione perché il loro cellulare aveva un contratto di gratuità SMS.

Riportiamo il messaggio SMS pieno di "carica" e "sicurezza" inviato da un tifoso della nostra nazionale di rugby durante il test match Italia-Australia: "Grande Italia! Presto vinceremo il 6 nazioni e la fibrosi cistica". Se non si riuscirà a ottenere tutte due le vittorie noi tiferemo comunque per la...seconda!

Anche quest'anno un grazie particolare, oltre che agli operatori telefonici, va agli efficienti e "dolcissimi":

- Alessandra Tommaselli di Vodafone
- Deborah Cocco di Wind
- Stefano Tipaldi di Tim e TelecomItalia

della campagna FFC 2006

- Chantal Hamende di 3 Italia

## Un grazie speciale a i creatori

La nuova campagna è stata coordinata da Paolo Del Debbio e ideata dallo Studio milanese

Incerchio, direzione artistica di Maria

Dionisio, regia di Giuseppe Massaro, direttore di produzione Claudia Marini, animazioni di Paola Lipari.

La musica è di Massimo Zoara (detto Max) di B-nario eseguita dallo stesso Zoara e da Vladimira Juraskova, primo violoncello dell'orchestra di Praga. Chi desiderasse "rilassarsi" con questo pezzo dolcissimo può farlo scaricandolo dal nostro sito: questo è un maxi regalo che Max ci ha fatto per le feste natalizie. Rimanendo in tema di regali: un bel regalo per un giovane? Semplice: un CD di Max!



Sopra: Maria Dionisio la mente creativa "INCERCHIO" di Milano

#### A destra:

Il musicista compositore della colonna sonora che fa da sfondo allo spot della Campagna ed all'home page del sito della ricerca CF, Massimo Zoara.





### HANNO PARLATO DI NOI

#### informazione mediatica nel 2006

#### QUOTIDIANI, SETTIMANALI E MENSILI

La stampa nazionale è evidenziata in grassetto

AdnKronos.it

Anna Ansa

Bloomberg Finanza e Mercati

Capital

Corriere di Verona

Di più

Diva e Donna

Donna Moderna

Dove

**Economy** 

Famiglia Cristiana

Gente Gioia

Grazia

Il Corriere delle Alpi

Il Corriere della Sera

Il Corriere Salute

Il Corriere dello Sport

Il Corriere del Trentino

Il Corriere Veneto

Il Giornale

Il Giornale di Sicilia

Il Giornale di Vicenza

Il Giornale dell'Assimp

Il Giorno

Il Mattino di Avellino

Il Mattino di Padova

Il Resto del Carlino

Il Secolo XIX

lo Donna

Impresa e Finanza

In città

Italia Oggi

L'Adige L'Arena

La Cronaca di Cremona

L'Eco di Bergamo

La Gazzetta del Mezzogiorno

La Gazzetta dello Sport

La Nazione

La Nuova Ferrara

La Nuova Venezia

La Padania

La Repubblica

La Repubblica Salute

La Tribuna di Treviso

L'Unità Leggo

Libero

MF Fashion

Men's Health

Metro

Milano Magazine

Mondo Libero

**Panorama** 

**PsichologieMagazine** 

Torino Magazine

VeronaEconomia

Verona Fedele

Verona Manager

ViverSani e Belli

**WEB** 

AgiPress.it

EnelMagazine

Il Corriere della Sera.it

Kataweb Salute.it

Yahoo Notizie.it

ItaliaSalute.it Il Sole 24 Ore it

Mtv.it

Panorama.it

Piazza Salute.it

Ouotidiano net

Repubblica.it

Salute Europa.it

SevenPress.it

Sono evidenziate in grassetto le trasmissioni e le TV che, oltre alla messa in onda dello spot Tv, hanno dedicato spazio informativo (interviste, news, siparietti, etc.)

Buon Pomeriggio Canale 5

Domenica in Rai1

Festa Italiana Rai

Geo & Geo Rai3

La Grande Notte Rai2

La vita in diretta Rai

Quelli che il calcio Rai2

Markette La7

Non solo Moda Rai1

Rai3 Tg

Rai Sport Sabato

Sabato, domenica Rai1

Sipario Rete 4

Sport La7

Studio Aperto Rete4

Tg5 Canale 5

TG2 RAI

Tappeto Volante Canale Italia

Uno Mattina Rai

Verissimo

Viva Victoria MTV

Antenna 3 - tele etna - tele color intern.

Antenna tre

Antenna 6

Antenna Sicilia Antenna sud

Bergamo tv

Canale 5

Canale 9- teleoggi Centro servizi gn

Italia 1

E20 tv sicilia

Napoli canale 21 Roma uno

Rete 4

Tp radio televisione peloritana

7 gold telepadova

Telearena

Telechiara

Telecity

Telefriuli

Telegranducato

Telelombardia

Teleregione Tele radio Sciacca

Telepace

Telenuovo Tele estense

Tele spazio Calabria

TVA Vicenza

Tv Ragusa

Televenezia

Tyverona

Triveneta TVR teleitalia

Tirreno sat

Video Italia Video mediterraneo

Video uno

#### RADIO

Sono evidenziate in grassetto le emittenti che hanno dedicato spazio informativo oltre agli spot (interviste, news, etc).

L'elenco comprende solo le radio che ci hanno comunicato la messa in onda dello spot o di altri servizi, mentre siamo a conoscenza che molte altre hanno parlato di noi e le ringraziamo vivamente.

#### Viva radio 2 con Fiorello e Marco Baldini Essere e benessere radio 24

Circuito Marconi (famiglia cristiana e c.)

Prima rete stereo

Primaradio

Radio Adige

Radio aut Radio Belluno

Radio bella e monella

Radio birikina

Radio Catanzaro classic Radio centotremila

Radio centro Vittoria

Radio company

Radio Cortina Radio cosmo 2 ass.life is music

Radio deejay

Radio dimensione suono (rds)

Radio dolce vita

Radio donna

Radio due rai

Radio enne Lamezia

Radio gamma

Radio Gorizia 1

Radio kiss kiss Radio juke box

Radio international

Radio Italia

Radio latte e miele Radio luna

Radio margherita

Radio marilu' Radio Montecarlo

Radio musica

Radio number one

Radio pico Radio 101

Radio rtl 102.5

Rradio selene

Radio sound Radio spornetwork

Radio tam tam Radio telereggio

Radio trs

Radio Verona

Radio zeta Radio 105

Sportnetwork Ubriaradio

Un grazie particolare

al Dr. Filippo Rebecchini,

Presidente della Federazione Radio

Televisioni, per il prezioso aiuto

## Progetti FFC 2006 adottati e da adottare

Nel fare un plauso e nel ringraziare quanti hanno sinora contribuito al sostegno dei nuovi progetti di ricerca CF 2006, facciamo appello affinché altre Persone, Aziende, Associazioni, Delegazioni e Gruppi FFC adottino o si facciano promotrici di adozioni degli 11 progetti ancora totalmente o parzialmente orfani. Questo potrebbe essere un bellissimo e significativo dono di Natale. Per contattarci: Tel. 045 8123604, e-mail\_fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

PROGETTO	RESPONSABILE E ISTITUTO	TITOLO	BUDGET E DURATA	ADOZIONE	ADOTTANTE
FFC #1/2006	Marco Colombatti Università di Verona Dip. Patologia	Novel methods of intracellular delivery of ΔF508-CFTR correctors	30.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #2/2006	Massimo Conese Istituto tratt, sperim. FC, H.S. Raffaele Via Olgettina, 58 20132 Milano	Homing of bone marrow-derived stem cells to the respiratory epithelium in a cystic fibrosis mouse model: Role of bioenergetic metabolism	35.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #3/2006	J. V. Luis Galletta Istituto G. Gaslini Lab.Genetica Molecolare Genova	Identification, optimization, and validation of potentiators and correctors for the pharmacotherapy of cystic fibrosis	60.000 Euro 2 anni	Totale per 60.000 Euro	Delegazione FFC "La Bottega delle Donne" Montebelluna
FFC #4/2006	Oscar Moran CNR - Istituto di Biofisica Genova	Functional and structural basis of the molecular mechanism of CFTR potentiators: towards therapeutic feasible molecules	45.000 Euro 2 anni	Totale per 45.000 Euro	Il popolo degli SMS
FFC #5/2006	Roberto Loi Università di Cagliari Dip. Tossicologia Sez. Patologia e Oncologia Molecolare	Bone marrow cells for CF airway epithelium correction	30.000 Euro 2 anni	Totale per 30.000 Euro	Calzedonia e Montblanc Italia
FFC #6/2006	Giovanni Bertoni Università di Milano Dip.to Scienze Biomolecolari e Biotecnologie	Genome-wide identification of target genes for the design of non-conventional antibiotics against cystic fibrosis-related pathogens	25.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #7/2006	Annamaria Bevivino ENEA Casaccia Roma Dip.to Biotecnologie	Influence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and CF host on <i>Burkholderia</i> cenocepacia pathogenicity	35.000 Euro 2 anni	Totale per 35.000 Euro	Delegazione FFC di Latina
FFC #8/2006	Alessandra Bragonzi Ist. tratt. speri. della FC, Ospedale S. Raffaele, Milano	A genome-wide approach to the identification of novel targets for immuno-antibacterials in Pseudomonas aeruginosa	40.000 Euro 2 anni	Parziale per 8.000 Euro ADOTTABILE PARZIALMENTE	Antonio Guadagnin & Figlio s.r.l. Montebelluna (TV)
FFC #9/2006	Paolo Landini Università di Milano Dip.to Scienze Biomolecolari e Biotecnologie	Counteracting Pseudomonas aeruginosa biofilm formation by inhibition of novel targets: regulation of the levels of the di-cyclic-GMP signal molecule	30.000 Euro 2 anni	Totale per 30.000 Euro	Delegazione FFC di Belluno
FFC #10/2006	Giovanna Riccardi Università di Pavia Dip.to Genetica e Microbiologia	The role of RND drug efflux transporters in the intrinsic antibiotic resistance of Burkholderia cenocepacia	25.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #11/2006	Roberto Rizzo Università di Trieste Dip.to Biochimica, Biofisica e Chimica Macrocellulare	A structure-function investigation of exopolysaccharides and lipopolysaccharides produced by clinical strains of the burkholderia cepacia complex and of their interaction with antimicrobial peptides of the host innate immune system	25.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	

FFC #12/2006	Silvia Campana Centro Fibrosi Cistica Ospedale Meyer Firenze	Community-acquired MRSA and hospital-acquired MRSA in cystic fibrosis patients: a study regarding antibiotic susceptibility, epidemiology, natural history and clinical relevance.	17.000 Euro 1 anno	Totale per 17.000 Euro	Lega Italiana Fibrosi Cistica Associazione Veneta
FFC #13/2006	Renato Fani Università di Firenze Dip.to Biologia Animale e Genetica	A two stage strategy for early and accurate detection of B. cepacia in routine clinical analysis involving CF patients	15.000 Euro 1 anno	Parziale per 7.500 Euro  ADOTTABILE	Maria Pia Papini Prato
FFC #14/2006	Anna Silvia Neri Centro FC Ospedale Meyer Dip.to Pediatria	Longitudinal study of pseudomonas aeruginosa resistance: selection and evolution of resistance mechanisms in relation to antibiotic treatment in cystic fibrosis patients	20.000 Euro 2 anni	Totale per 20.000 Euro	Roberto Danieli Asolo - TV Alberto Vaccari Tiene - VI Antonio Pavan Costa Bissara -VI
FFC #15/2006	Andrea Battistoni Università Tor Vergata Roma	Contribution of alterations in metal and glutathione homeostasis to the bacterial infections typical of Cystic Fibrosis and examination of the possible protective role of lactoferrin and antioxidants	40.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #16/2006	Maria Cristina Dechecchi Lab. Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche Ist. Ospitalieri, Verona	Effect of correctors of defective CFTR on the <i>Pseudomonas aeruginosa-</i> dependent inflammatory response in respiratory epithelial cells	43.000 Euro 2 anni	Totale per 43.000 Euro	Lega Italiana Fibrosi Cistica Associazione Veneta
FFC #17/2006	Paola Melotti Centro Fibrosi Cistica Ospedale Maggiore, Verona	Roles of azithromycin other than bactericidal: relevance for therapy of cystic fibrosis	30.000 Euro 2 anni	Parziale per 8.000 Euro Parziale per 10.000 Euro Parziale per 8.000 Euro	Gruppo di sostegno FFC Rita Callegari In Job Verona e Printing Informa (Mondadori) Del.FFC Molfetta
FFC #18/2006	Sergio Bernasconi Università di Parma Dip.to Pediatria	New insights into insulin-resistance in cystic fibrosis: the effect of cytokines	22.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #19/2006	Filippo Festini Università di Firenze Dip.to Pediatria	Prolonging the duration on site of short peripheral venous catheters used to administer intravenous antibiotic courses in adult subjects with cystic fibrosis. a randomized controlled trial to evaluate the effect of different concentrations of antibiotic in normal saline solution	10.000 Euro 1 anno	Totale per 10.000 Euro	Furla Srl Bologna
FFC #20/2006	Alfredo Guarino Università Federico II Dip.to Pediatria, Napoli	Prevention of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis, through the modification of intestinal microflora	20.000 Euro 2 anni	Totale per 20.000 Euro	Latteria Montello Srl (TV)
FFC #21/2006	Laura Minicucci Istituto G. Gaslini Dip.to Pediatria Centro FC, Genova	Efficacy of slow release insulin in cystic fibrosis patients with glucide intolerance and clinical decay	25.000 Euro 2 anni	Totale per 25.000 Euro	Delegazione FFC di Bologna
FFC #22/2006	Paolo Gasparini Università di Trieste Dip.to di Scienze dello Sviluppo e Riproduttive	Genetic factors involved in the innate immunity influencing pulmonary disease in Cystic Fibrosis patients	30.000 Euro 1 anno	Parziale per 10.000 Euro ADOTTABILE PARZIALMENTE	GVS Spa Zola Predona (Bo)
FFC #23/2006	Giuseppe Novelli Università Tor Vergata Dip.to Biopatologia e Diagnostica per immagini - Roma	Causes, evolution and progression of nasal polyps: role of modifier genes and a new approach through cgh array	20.000 Euro 2 anni	DA ADOTTARE	
FFC #24/2006	Maria Cristina Rosatelli Università di Cagliari Laboratorio Genetica Molecolare	Characterization of the unknown mutations in Italian patients and assessment of their pathogenic role: a prerequisite for prevention of Cystic Fibrosis by carrier screening and prenatal diagnosis	30.000 Euro 2 anni	Totale per 30.000 Euro	Silvana Ratti di Pesaro



Presidenza e Segreteria:

Tel. 045 8123438 - Fax 045 8123568 E-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

Direzione Scientifica:

Tel. 045 8123567 - Cell. 347 6287890

E-mail: gianni.mastella@azosp.vr.it

Segretariato Comunicazione Tel. 045 8123599-3438

E-mail: comunicazione.ffc@azosp.vr.it

Marketing Sociale:

Tel. 045 8123604-3599

E-mail: marketing.ffc@azosp.vr.it

Codice fiscale: 93100600233

Sito internet:

www.fibrosicisticaricerca.it

Consiglio di Amministrazione

Presidente Vittoriano Faganelli Vicepresidente Matteo Marzotto

Consiglieri Valerio Alberti

Luigi Bozzini Donato Bragantini Paolo Del Debbio Giuseppe Ferrari Gianni Mastella Gianluca Rana

Sergio Ricciardi

Michele Romano Luciano Vettore

Direzione scientifica

Direttore scientifico Gianni Mastella

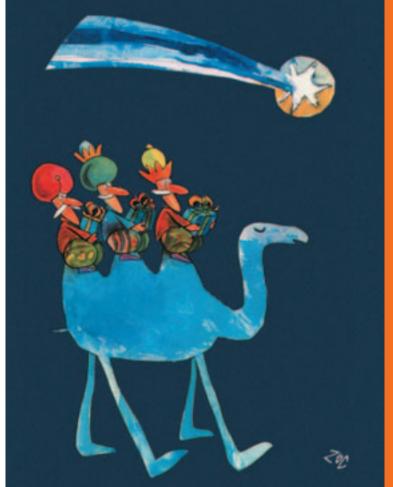
Comitato di consulenza scientifica

Presidente Consulenti Antonio Cao Giorgio Berton Roberto Buzzetti

Lucio Luzzatto Nello Martini

Delegazioni e Gruppi di Sostegno della Fondazione

L'elenco e gli indirizzi si possono trovare sul notiziario n. 16 a pag. 26-27 o consultando il sito www.fibrosicisticaricerca.it



## I TRE PACCHI DONO per far crescere la Ricerca



Dona parte del tuo tempo libero lavorando nella Delegazione più vicina o creandone una nuova



Regala e regalati uno dei gadgets

della Fondazione FFC: le tazze coccolone,
le magliette del "Mondo di Sara,
i CD dei cori, le pergamene per

Nozze - Battesimi - Cresime - Comunioni



Adotta o fa adottare un progetto di ricerca

#### 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