



Dorothy H. Andersen,
M.D.
15/05/1901 – 03/03/1963
Professor of Pathology
Columbia University

I GRANDI RICERCATORI DELLA FIBROSI CISTICA

Dorothy H. Andersen, l'anatomopologa che per prima, nel 1938, descrisse sistematicamente la malattia dandole il nome di: "Fibrosi Cistica del Pancreas"



*fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica
italian cystic fibrosis research foundation*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Presidente	Vittoriano Faganelli
Vicepresidente	Carlo Delaini
Consiglieri	Luigi Bozzini Giuseppe Ferrari Matteo Marzotto Gianni Mastella Alessandro Riello Michele Romano Luciano Vettore
Direttore Scientifico	Gianni Mastella
Revisore dei Conti	Donato Bragantini
Tesoriere	Enzo Fabietti
Segreteria	Emanuela Capri

COMITATO DI CONSULENZA SCIENTIFICA

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

Presidenza e Segreteria:

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

Direzione Scientifica :

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

Attività Promozionali:

Tel. 045 8344060 - 045 8073568

Sede: presso Ospedale Maggiore Borgo Trento - P.le Stefani, 1 - 37126 Verona - (dietro il Centro Culturale "Marani")

PER DONAZIONI:

Conto Corrente Cariverona Banca Spa - Ag. di B. Trento - c.c. n. 94655/17 - ABI 6355 - CAB 11718
Conto Corrente Banca Popolare Verona - Ag. di B. Trento - c.c. n. 48829 - ABI 5188 - CAB 11708
Conto Corrente Postale n. 18841379

Si prega indicare sempre nome, cognome e indirizzo del Donatore

La donazione può essere detratta dall'IRPEF nella misura del 19% dell'importo fino ad un massimo di € 2065. Le imprese o società possono dedurre dal reddito d'impresa un importo massimo di € 2065 o il 2% del reddito dichiarato (art. 13 del D.L. 460/97)



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica
italian cystic fibrosis research foundation*

Sede: presso Ospedale Maggiore
Piazzale Stefani, 1 - 37126
Verona

NOTIZIARIO

N. 3 - AGOSTO 2002

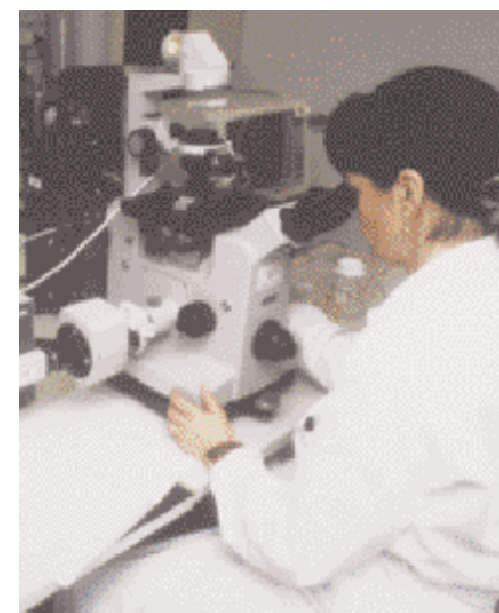
Bollettino quadrimestrale della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

In questo Numero

<i>Omaggio a Rossella Rolfini</i>	pag. 2
• Deliberazioni del Consiglio di Amministrazione (seduta del 7 maggio 2002)	pag. 3
• Proposte del Comitato di Consulenza Scientifica	pag. 4
• Progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione nel 2002	pag. 6
• Percorso formativo per la ricerca clinica in fibrosi cistica (Sett. 2002 - Sett. 2003)	pag. 10
• Notizie dal Congresso della Società Europea Fibrosi Cistica (Genova, 20-23 giugno 2002)	pag. 13

Questo numero del Notiziario propone un resoconto essenziale delle decisioni prese dal Consiglio di Amministrazione della Fondazione nella seduta del 7 maggio 2002 e delle linee strategiche per la promozione della ricerca elaborate dal Comitato di Consulenza Scientifica. Vengono forniti inoltre dettagli sui progetti di ricerca e formazione finanziati dalla Fondazione e sui programmi di attività scientifica del Centro CF di Verona sostenuti, in sinergia con l'Azienda Ospedaliera, dalla Fondazione nel corrente anno. Un percorso formativo alla ricerca clinica, che partirà a fine settembre, viene illustrato nella sua impostazione generale. Infine vengono date alcune selezionate informazioni sul recente Congresso della Società Europea Fibrosi Cistica.

LA FONDAZIONE RICERCA FIBROSI CISTICA



- **promuove e sostiene** la formazione di giovani ricercatori;
- **supporta** ricerche innovative su base ampiamente collaborativa, selezionate da commissioni di esperti;
- **offre** strumenti tecnici ed esperti per l'impostazione e la conduzione di ricerche selezionate;
- **favorisce** la comunicazione tra ricercatori e tra gruppi di ricerca;
- **contribuisce** all'informazione sulla Fibrosi Cistica;
- **collabora** con il Gruppo Italiano Fibrosi Cistica;
- **concorre** allo sviluppo del Centro Regionale Veneto FC (convenzione con Azienda Ospedaliera di Verona e collaborazione con Associazione Veneta Fibrosi Cistica).

ROSSELLA ROLFINI

Una biologa molto amata
che tanto ha dato alla ricerca
per la fibrosi cistica



Ci è venuta a mancare nella primavera scorsa, per un incidente stradale, Rossella Rolfini, una biologa attiva da 17 anni nel Laboratorio di Patologia Molecolare del Centro Fibrosi Cistica di Verona.

L'incontro con il Centro avvenne nella primavera del 1985: Rossella portò al laboratorio una rara carica di ottimismo, di dedizione scientifica, di spirito di servizio e di disponibilità umana, difficili da sostituire e impossibili da dimenticare. Formata al rigore della ricerca sotto la scuola del Dr. Giulio Cabrini, perfezionò il suo iter scientifico nel campo delle colture cellulari presso il "Laboratory of Human Carcinogenesis" del "National Institute of Health" di Bethesda (USA) sotto la direzione del Prof. Harries nel periodo 1988-89.

*Divenuta esperta di prim'ordine nella tecnologia delle colture cellulari, si dedicò per alcuni anni a numerose ricerche nell'ambito di un grande progetto di terapia di trasferimento genico della fibrosi cistica mediante vettori adenovirali, progetto nel quale il Laboratorio del Centro CF di Verona ha portato contributi rilevanti al complesso e difficile campo di questa nuova prospettiva terapeutica. Riversò le competenze acquisite in questo settore sullo studio dei processi infiammatori indotti da vettori virali, che sono tra gli ostacoli maggiori incontrati nell'approccio sperimentale alla terapia genica, e più recentemente allo sviluppo di speciali tecniche microbiologiche mirate ai batteri *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*.*

Rossella contribuì con altrettanto vigore ed entusiasmo a sviluppare il servizio di diagnostica molecolare e di screening neonatale nello stesso laboratorio.

Scomparsa in un momento assai critico per il Laboratorio del Centro Veneto, di lei ci rimangono il sorriso pieno, la battuta rassicurante, la grande comunicativa mediatrice e l'eccezionale e contagiante amore per la ricerca.

G. M.

gianti risultati sempre più infermieri traggono lo stimolo a dedicare una parte della loro attività alla ricerca, allo scopo di identificare, rilevare e risolvere i problemi che incidono sulla qualità della vita delle persone con FC.

Filippo Festini,
Infermiere presso il Centro CF di Firenze
Segretario dell'International Nurse Specialist Group/Cystic Fibrosis
www.cfnurses.net

Notizie di Riabilitazione Respiratoria

La giornata organizzata dal Gruppo Internazionale di Fisioterapia per la Fibrosi Cistica, nell'ambito del congresso genovese, aveva come argomenti principali:

- Esercizio, Fisioterapia e CF
- Aderenza alla Fisioterapia
- Evidence Based Medicine in Fisioterapia.

Durante la prima sessione è stata ribadita l'importanza di praticare regolarmente uno sport o dell'attività fisica come stile di vita. L'esercizio fisico è stato presentato dai fisioterapisti scandinavi come una tecnica di clearance delle vie aeree, combinando i principi del training per la resistenza con i principi della clearance delle secrezioni, adattati alla situazione clinica del paziente.

Erano presenti relazioni su programmi di allenamento in pazienti severi e dopo trapianto polmonare. Altre sulla valutazione della tolleranza allo sforzo e programmi di training sono state presentate in altre sessioni del Congresso. Questo ci ha fatto capire che c'è molto interesse sulla riabilitazione, un aspetto molto importante nel programma di cura del paziente con Fibrosi Cistica. Riportata anche l'esperienza di sforzi intensi come la partecipazione per anni alla maratona di New York da parte di un paziente con CF. Gli studi sulle varie modalità di allenamento aerobico ed anaerobico dimostrano l'interesse e la necessità di lavori di ricerca sugli effetti che il

training produce a livello muscolare, sulla funzione polmonare e sulla qualità di vita.

Il problema dell'"Aderenza" ai programmi di fisioterapia da parte dei pazienti è un fatto che coinvolge buona parte della popolazione CF e che preoccupa i sanitari, data l'importanza che la riabilitazione respiratoria ha nella gestione della malattia. Spesso noi terapisti constatiamo anche che la compliance del paziente varia nel tempo in relazione alla progressione della malattia, ma non sono stati fatti studi per convalidare questa tesi. E' comunque importante cercare di incrementare l'aderenza alla fisioterapia impostando trattamenti efficaci basati sull'evidenza delle tecniche drenanti proposte, adattati ai bisogni dei pazienti e concordando con il paziente le modalità di applicazione.

Sorge a questo punto per i fisioterapisti la necessità di avere un grosso supporto scientifico che possa validare con risultati ripetibili, affidabili e significativi le tecniche drenanti che applicano.

L'Evidence Based Medicine (medicina basata sull'evidenza delle prove di efficacia) in fisioterapia è ancora "debole", perchè sono pochi gli studi con una "robusta" metodologia scientifica che provino l'efficacia delle tecniche di clearance delle vie aeree. Questo è un cimento a cui tutti i fisioterapisti dovrebbero collaborare per incrementare la qualità e l'efficacia degli interventi nella pratica clinica.

Marta Comacchia
Fisioterapista presso il Centro Cf di Verona
Coordinatrice del sottogruppo fisioterapisti nel GICF

l'influenza che essi esercitano sulla qualità della vita dei pazienti come, tra gli altri, alcuni studi sull'incidenza di complicanze non gravi ma che limitano le normali attività (dolore, sovrainfezioni da antibiotico terapia, incontinenza urinaria) e studi che hanno lo scopo di misurare la qualità di vita percepita, in relazione ad aspetti del regime terapeutico e alla sua efficacia. Anche i problemi che vanno genericamente sotto il nome di compliance sono stati oggetto di studi: quali fattori influenzano l'aderenza dei pazienti al regime terapeutico prescritto, qual'è il livello di comprensione della terapia stessa, quali strategie porre in atto per affrontare in modo adeguato i problemi dell'accettazione della diagnosi da parte dei genitori e dell'adattamento alla condizione di malato cronico. Un altro capitolo che ha attirato l'attenzione di molti infermieri ricercatori è stato quello degli aspetti tecnici della somministrazione della terapia ed in particolare lo studio dell'incidenza delle complicanze nella gestione dei cateteri venosi centrali. Anche le strategie per il controllo delle infezioni crociate all'interno del Centro FC si confermano, come già in passato, uno degli argomenti più studiati dagli infermieri, essendo uno degli aspetti assistenziali che più investe la loro responsabilità diretta. Altri lavori, infine, si sono occupati del ruolo dell'infermiere all'interno del team assistenziale e delle forme organizzative più funzionali per l'offerta di servizi di cura, oltre che della valutazione dell'efficacia del ruolo educativo e di informazione che gli infermieri svolgono nei confronti del paziente.

In generale, quelli presentati a Genova sono studi che gli infermieri hanno condotto accanto alle normali attività assistenziali in modo volontaristico e senza alcuna sovvenzione, a

costo quasi zero o coprendo personalmente le spese necessarie. Non esistono quasi, infatti, istituzioni scientifiche che si siano interessate allo sviluppo di questo ramo della ricerca, che potrebbe dare interessanti contributi alla comprensione ed alla risoluzione di tanti problemi derivanti da questa patologia cronica. Il National Institute for Nursing Research, l'istituto governativo USA dedicato alla ricerca infermieristica (che dipende dal National Institute of Health), ha costituito solo l'anno scorso un gruppo di lavoro dedicato a sviluppare le opportunità di ricerca infermieristica nel campo dell'assistenza agli FC e a facilitare l'accesso degli infermieri alle risorse disponibili.

Il gruppo Internazionale degli Infermieri di FC (International Nurse Specialist Group-CF), costituitosi nel 1998, ogni anno assegna un piccolo fondo di ricerca per incoraggiare l'infermiere o il gruppo di infermieri che si è particolarmente distinto con una ricerca originale nel campo dell'assistenza infermieristica al paziente FC. Nel corso della sessione infermieristica del Congresso Europeo FC di Genova, l'INSG-CF ha assegnato tale riconoscimento al gruppo delle Infermiere del Centro FC di Verona ed a Glenda Esmond (Londra). Il gruppo di Verona ha messo in evidenza, con un proprio studio, che vi è un'alta incidenza di vaginiti nelle donne FC che si sottopongono a cicli di antibiotico terapia e che essa è maggiore per i cicli endovenosi rispetto ai cicli somministrati per os o per via aerosolica. Dallo studio prospettico della Esmond è invece risultato che i cicli eseguiti in ospedale hanno una efficacia maggiore (in termini di aumento della funzionalità respiratoria) di quelli eseguiti al domicilio. E' auspicabile che da questi primi incorag-

DELIBERAZIONI DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE DELLA FONDAZIONE

(Seduta del 7 maggio 2002)

Le sedute del Consiglio di Amministrazione sono finalizzate a definire le strategie della Fondazione ed a deliberare provvedimenti in ordine al finanziamento delle sue attività. Nella seduta di primavera vanno segnalate, tra le altre, alcune importanti deliberazioni.

- Approvazione e finanziamento di 4 progetti di ricerca, di carattere innovativo, presentati da Gruppi e Laboratori di riconosciuta qualità. Tali progetti sono stati rigorosamente valutati da esperti internazionali e dai componenti del Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione. Di tali progetti viene riferito in altra parte di questo Notiziario. L'impegno di spesa complessivo (soprattutto per personale e attrezzature) per i 4 progetti ammonta a 493.000 Euro.
- Approvazione e finanziamento di un progetto di percorso formativo orientato alla ricerca clinica. Il corso, della durata di un anno, è dedicato a professionisti di tutte le Regioni italiane già impegnati a vario livello e in varia misura nella ricerca e nell'assistenza nel campo della fibrosi cistica ed è finalizzato a sviluppare o rinforzare attitudine e metodologia di ricerca clinica e di analisi delle strategie assistenziali. Di questo progetto viene riferito più estesamente in altra parte del Notiziario. Il finanziamento del

Corso ammonta a 60.000 Euro.

- Convenzione Fondazione-Azienda Ospedaliera per il "Progetto Fibrosi Cistica": Approvazione consuntivo 2001 del Centro CF di Verona e programma di attività con relativo budget di spesa per il 2002. In esecuzione al dispositivo della vigente convenzione, è stato approvato il consuntivo di spesa sul Fondo di Sviluppo del Centro CF di Verona per l'anno 2001, presentato dall'Amministratore delegato, con le seguenti risultanze:
Entrate lire 835.566.852
Uscite lire 706.998.378
Avanzo lire 128.568.470.
E' stato anche approvato il piano di attività del Centro per il 2002, presentato dal Comitato Scientifico del "Progetto Fibrosi Cistica" (BM Assael, A Bonaldi, G Mastella). Tale piano è il risultato di 4 incontri del Comitato, nei quali sono state discusse numerose proposte ed esaminati alcuni progetti. Il CdA della Fondazione, d'intesa con la Direzione Aziendale, ha voluto incoraggiare in tale programma anche 5 progetti di ricerca, di vario livello, pur se non valutati da esperti esterni e pur avendo alcuni di essi carattere molto preliminare. Il preventivo di spesa complessiva approvato per il 2002 è stato di 551.317 euro (pari a lire

1.067.500.000). La Fondazione partecipa a tale budget con un contributo di lire 288.000.000, il rimanente essendo costituito da un anticipo dell'Azienda sui contributi dello Stato (lire 500.000.000), dalle entrate previste per le convenzioni con le province di Trento e di Bolzano (lire 160.000.000) e dall'avanzo 2001 del Fondo di Sviluppo (lire 128.568.000). Va ricordato che tale investimento di spesa è disgiunto dalla spesa generale per la gestione corrente del Centro ed è finalizzato esclusivamente al sostegno di iniziative di sviluppo.

Provvedimenti relativi al progetto di ristrutturazione ed ampliamento del Centro CF di Verona.

E' noto che l'iniziativa di ampliamento e ristrutturazione del Centro CF nacque nel 1997 con ragioni ed obiettivi coerenti con il "Progetto Fibrosi Cistica", di cui alla già citata convenzione tra Fondazione ed Azienda Ospedaliera. L'opera da sostenere anche con il parziale contributo dell'Associazione Veneta Fibrosi Cistica, doveva assicurare un ampliamento ed un radicale ammodernamento dei laboratori di ricerca del Centro e, nel contempo, una migliore agibilità e recettività assistenziale, che tenes-

se conto di bisogni nuovi emersi negli ultimi anni. Il progetto originario, elaborato ed offerto dallo studio Artec di Verona e presentato nel luglio 1999, subì varie modifiche in accoglimento sia delle richieste emerse in diversi incontri con gli operatori del Centro sia di quelle espresse successivamente dal Dirigente del Centro, che condivise alla fine il progetto. Proprio mentre era imminente l'allestimento del cantiere per l'inizio dei lavori (novembre 2001) emersero incertezze rilevanti sul progetto e sull'allestimento di un cantiere in concomitanza con il più grande cantiere dedicato alla ristrutturazione generale dell'ospedale di Borgo Trento. Il Presidente della Fondazione ritenne così opportuno sospendere provvisoriamente la realizzazione del progetto, rimettendo ogni decisione al Consiglio di Amministrazione. Il CdA, con voti unanimi, delibera di sospendere per il momento il progetto, in attesa dell'evolversi della situazione che, al momento di andare in stampa, sembra avviarsi positivamente ad una soluzione alternativa.

La Fondazione ha impegnato complessivamente nel 2002, per Ricerca, Formazione e sostegno al Centro CF di Verona, la somma di Euro 693.862 (lire 1.343.317.000).

COME PROMUOVERE UNA RICERCA QUALIFICATA SULLA FIBROSI CISTICA IN ITALIA

Proposte del Comitato di consulenza scientifica della Fondazione
(Seduta del 19 luglio 2002)

Si è riunito a Verona il 19 luglio scorso, nella nuova sede della Fondazione, il Comitato di Consulenza Scientifica con l'obiettivo di elaborare linee guida ed indicazioni alla Fondazione per un piano strategico di sostegno alla ricerca sulla fibrosi cistica. I punti essenziali delle raccomandazioni emerse sono qui riassunti.

ma (chiamato "small fragment homologous replacement") funziona sia in vitro che in vivo a livello del naso del topo (comunicazione WS4.4/P41A). Il limite attuale che esso presenta riguarda l'efficienza, ovvero la percentuale di cellule corrette, la quale è ancora non significativa per ottenere una correzione del canale del cloro.

I nuovi vettori virali presentati sono stati i lentivirus (derivati dall'HIV-1) ed il virus Sendai. I lentivirus sono stati usati in un modello tridimensionale di tessuto fetale umano e si sono dimostrati capaci di produrre una persistenza dell'espressione genica per più di 80 giorni (WS4.3/P37).

Questi dati sono promettenti per una terapia genica a lungo termine della Fibrosi Cistica a livello polmonare, ma i lentivirus devono essere ora saggiati per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione e la mancanza di effetti collaterali immunologici.

Il Dr. Eric Alton, in una Lecture tenuta durante l'ultima Plenary Session, ha mostrato dati molto interessanti sul virus Sendai. Questo virus, "caricato" con il gene CFTR, è stato capace di revertire verso valori normali non solo la corrente legata al cloro ma anche quella dovuta al sodio, risultato mai ottenuto in precedenza sia con vettori virali che non virali. La spiegazione di questi dati va ricercata probabilmente nell'altissima efficienza del virus Sendai; comunque, è troppo presto parlare di una speranza, in quanto non è nota la tossicità immunologica di questo virus nell'animale da esperimento e tanto meno nell'uomo. Sempre il Dr. Alton ha fatto poi il punto delle barriere che si oppongono ad un efficiente trasferimento genico nelle vie aeree. In breve, è risultato che il maggior ostacolo è rappresentato dal muco, che nei pazienti FC è aumentato ed è molto più spesso che nel

normale. Il pre-trattamento con mucolitici di nuova generazione (come il Nacystelyn) aumenta l'efficacia del trasferimento genico con vettori non virali; questi farmaci potrebbero pertanto essere indicati come adiuvanti nella terapia genica della Fibrosi Cistica.

Massimo Conese ed Elena Copreni
Istituto per il Trattamento Sperimentale della Fibrosi Cistica
DIBIT - Osp. San Raffaele, Milano

La ricerca infermieristica

Nel campo della fibrosi cistica gli infermieri hanno iniziato ad occuparsi di ricerca piuttosto di recente. Da alcuni anni tuttavia, sono sempre più frequenti i lavori di ricerca applicata all'infermieristica clinica presentati da infermieri nel corso dei più importanti appuntamenti scientifici sulla FC. Si tratta per lo più di iniziative di singoli infermieri o di piccoli gruppi a livello di singoli centri, anche se non mancano studi multicentrici o addirittura nazionali. Pur non avendo l'ambizione di cercare una cura per la patologia di base, gli infermieri ricercatori si sono sin qui occupati di aspetti che rivestono comunque un'importanza non trascurabile per le persone affette da FC. Infatti, grazie al contatto diretto e continuo con i piccoli e grandi problemi pratici che i pazienti devono affrontare nella gestione quotidiana della loro malattia e grazie al fatto di essere il primo ed immediato livello di ascolto per coloro che si rivolgono ad un centro FC, gli infermieri usufruiscono spesso di un particolare e talora esclusivo punto di osservazione per tutti quegli aspetti della patologia che hanno un'immediata ripercussione sulla qualità della vita dei pazienti. Anche al Congresso Europeo FC di quest'anno, molti dei lavori di ricerca presentati da infermieri si sono concentrati sullo studio di aspetti della patologia dal punto di vista del-

ta, con differenti proporzioni tra le due anche tra organi e tessuti diversi: l'effetto di queste mutazioni potrebbe essere modulato da fattori genetici che sono in grado di eliminare i "trascritti" proteici più alterati, favorendo così l'espressione dei trascritti più simili al normale.

- 3 Mutazioni nel gene della proteina alfa-1-antitripsina (il difetto di tale gene provoca una grave malattia del fegato) potrebbero influenzare negativamente, se presenti, l'evoluzione del coinvolgimento epatico in fibrosi cistica.
- 4 Mutazioni o polimorfismi di geni coinvolti nella malattia osteoporosi potrebbero influenzare negativamente la tendenza all'indebolimento osseo, assai frequente nei CF adulti.

La diagnosi genetica pre-impianto (ausilio diagnostico nella tecnica di fecondazione assistita basata sulla fecondazione in vitro, biopsia dell'embrione ed impianto di embrioni esenti da malattia genetica), già ampiamente affrontata nel convegno di gennaio 2002, promosso a Verona dalla Fondazione Ricerca FC, ha trovato a Genova spazio in una tavola rotonda dedicata allo stato dell'arte su questa tecnica, includente gli aspetti etici, psicologici e legali, con la partecipazione di medici legali, assistenti sociali e psicologi. C'è stato un vivace dibattito su questa opportunità, oggi offribile alle coppie di portatori, con il contributo prezioso di esperti inglesi e svizzeri (difficoltà tecniche, limitazioni, esperienze sul campo).

Luciana Iapichino
Medico genetista del Centro CF di Palermo

Terapia genica della Fibrosi Cistica: vettori e barriere

La terapia genica della Fibrosi Cistica ha su-

bito un forte rallentamento da quando sono stati pubblicati i risultati dei protocolli clinici che avevano come scopo quello di valutare l'efficienza e la mancanza di tossicità dei vettori impiegati. Da allora è stata posta molta attenzione allo sviluppo di nuovi vettori per il trasferimento genico ed alle barriere che i vettori trovano all'interno delle vie respiratorie dei pazienti FC. E' in questa ottica che bisogna guardare alle comunicazioni presentate durante la 25° European Cystic Fibrosis Conference tenutasi a Genova dal 20 al 23 giugno di quest'anno.

Per quanto riguarda i vettori, l'enfasi è stata spostata verso le molecole di DNA che questi vettori devono trasportare e verso nuovi vettori virali. Nel primo caso, una direzione è rappresentata dalla formulazione di molecole di DNA che trasportano tutto il gene CFTR, incluse quelle sequenze che regolano la sua presenza nel tempo e nello spazio in maniera fisiologica. Queste molecole sono dei minicromosomi, ovvero cromosomi umani ridotti in dimensioni, i quali possono essere ereditati dalle cellule figlie senza alcuna perdita di informazione genetica. I dati presentati mostrano come il minicromosoma-CFTR permette l'espressione della proteina funzionale (comunicazione WS4.6/P41). La sfida è ora rappresentata dall'introduzione di molecole così grosse in cellule FC in vivo e dalla dimostrazione della loro efficacia terapeutica. Un altro sistema molto promettente è quello basato invece sulle più piccole molecole di DNA sintetiche, cioè gli oligonucleotidi (ODN). Introducendo nelle cellule FC degli ODN che recano la sequenza esatta del CFTR, a livello in cui invece si trova la mutazione DF508, è possibile modificare la sequenza mutata ed ottenere una sequenza normale. E' stato mostrato che questo siste-

- La Fondazione dovrebbe investire buona parte delle proprie risorse in un proprio laboratorio indipendente, finalizzato alla fibrosi cistica, con un leader e una massa critica di almeno 8-10 ricercatori qualificati. Tale laboratorio dovrebbe perseguire una strategia di collaborazione con altri laboratori ed istituti clinici, sulla base di comuni progetti innovativi ispirati a bisogni emergenti di ricerca.
- Si dovrebbero finanziare progetti di ricerca clinica e sperimentale favorendo la più ampia competizione tra ricercatori e gruppi di ricerca, sulla base di un bando di larga diffusione, da emanare nel prossimo autunno. I progetti dovrebbero essere valutati da esperti internazionali indipendenti e dal comitato di consulenza scientifica della Fondazione, cui spetta la proposta definitiva di selezione da sottoporre al Consiglio di Amministrazione. La valutazione dei progetti da finanziare dovrebbe basarsi essenzialmente su: qualità e rilevanza del progetto, affidabilità del responsabile della ricerca, affidabilità dell'istituzione presso cui verrà attuato il progetto, dimostrazione da parte dei concorrenti delle competenze acquisite sulle tematiche e sulle metodologie della ricerca in questione. Vanno incoraggiati progetti coordinati (policentrici). Vengono indicate 10 aree di ricerca da privilegiare:
 - Correzione o "addizione terapeutica" del gene CFTR;
 - Meccanismi di regolazione del canale CFTR;
 - Terapie basate su regolatori del trasporto ionico;
 - Nuovi modelli animali;
 - Correlazioni tra genotipo e fenotipo: interazioni geniche e geni modulatori;
 - Ottimizzazione della prevenzione e della terapia antibatterica dell'infezione polmonare cronica;
 - Microbiologia: patogeni emergenti;
 - Infiammazione;
 - Utilizzo dei dati del Registro Italiano FC a fini di studi epidemiologici;
 - Trapianti d'organo.

Il responsabile di progetto dovrebbe essere preferibilmente un ricercatore strutturato ma potrebbe essere anche un ricercatore senior con un contratto a termine di sufficiente durata. La durata media di un progetto dovrebbe essere di 2 anni, con verifica annuale dei risultati al fine della prosecuzione del finanziamento. Andrebbe privilegiato il finanziamento per personale e materiale di consumo, valorizzando i progetti che si presentano con co-sponsorizzazioni.

- Si ritiene necessaria una strategia formativa di lungo termine (5 anni), con l'obiettivo di favorire la crescita di un gruppo di ricercatori dedicati. La Fondazione dovrebbe formare un suo gruppo di ricercatori, tra loro ampiamente comunicanti. Vanno prese in considerazione borse di studio per stages formativi da effettuarsi presso strutture di rilevanza internazionale, che siano attive in progetti innovativi: il candidato alla borsa deve individuare la struttura per lo stage e presentare un suo progetto. E' anche raccomandata l'organizzazione di 1-2 workshops monotematici per anno, cui dovrebbero essere invitati specialisti di valenza internazionale. Tali incontri potrebbero avere anche una appendice informativa per un pubblico di utenti.

Il Comitato ha elaborato anche un suo regolamento di lavoro, che verrà sottoposto al Consiglio di Amministrazione, ed ha eletto come suo presidente il prof. Antonio Cao dell'Università di Cagliari, pediatra che ha sviluppato tra i primi in Italia metodiche di genetica molecolare e che ha dato contributi innovativi nell'ambito delle malattie genetiche, in particolare sulle anemie mediterranee ma anche sulla fibrosi cistica.

PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI DALLA FONDAZIONE NEL 2002

(Delibere del Consiglio di Amministrazione, 7 maggio 2002)

A. PROGETTI VALUTATI DA ESPERTI INDIPENDENTI

1. Minicromosomi: un nuovo approccio per la terapia genica della fibrosi cistica.

Responsabile: Prof.ssa Fiorentina Ascenzioni (Università La Sapienza, Roma). Collaboratori: Dr. Massimo Conese (Institute for Experimental Treatment of Cystic Fibrosis, Osp. S. Raffaele, Milano); Dr.ssa Olga Zegarra-Moran (Laboratorio di Genetica Molecolare, Ist. G.Gaslini, Genova). Durata: 2 anni. Finanziamento:



Il Gruppo di ricerca dell'Istituto di Biologia dell'Università La Sapienza di Roma, coordinato dalla Prof.ssa Fiorentina Ascenzioni (la seconda da sinistra), responsabile del progetto Minicromosomi"



La Dr.ssa Elena Copreni (Istituto per il Trattamento Sperimentale della Fibrosi Cistica, San Raffaele, Milano), collaboratrice nel progetto "Minicromosomi".



La Dr.ssa Olga Zegarra-Moran, (Laboratorio Genetica Molecolare, Gaslini, Genova), partner nel progetto "Minicromosomi"

131.000 Euro (253.616.000 Lire).

Il progetto, che vede la collaborazione integrata di tre importanti laboratori, è mirato a mettere a punto un nuovo vettore (un piccolissimo cromosoma artificiale) per trasferire alle cellule malate una copia del gene CFTR normale con lo scopo di correggerne il difetto di base. Questo nuovo approccio alla terapia genica della fibrosi cistica è fortemente innovativo rispetto a quelli tradizionali, che utilizzavano come vettori di trasferimento Adenovirus o Liposomi (virus o particelle lipidiche inglobanti il gene curativo da trasferire). Il piccolissimo cromosoma in oggetto dovrebbe assicurare un effetto terapeutico di grande stabilità e lunga durata, anche perchè, come i cromosomi naturali, questo avrebbe la capacità di replicarsi. Naturalmente la ricerca e i suoi eventuali sviluppi successivi dovrebbero portare a superare gli ostacoli legati al trasferimento alle cellule respiratorie, ed in particolare a quelle capaci di replicarsi, di una particella, minutissima si ma comunque di dimensioni sempre ragguardevoli rispetto al bersaglio da raggiungere.

Un piccolo cromosoma contenente il gene
umano CFTR da testare in cellule FC

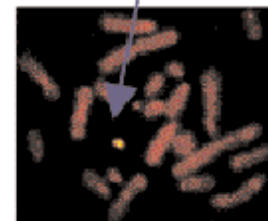
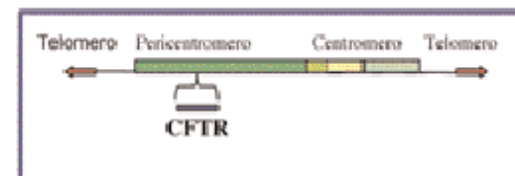


Diagramma del piccolo cromosoma artificiale contenente il gene CFTR e microfotografia dello stesso (il puntino luminoso) nel nucleo di una cellula, assieme ai suoi cromosomi naturali.

di infezione per i pazienti FC?

Per quanto riguarda il patogeno respiratorio storicamente più importante in FC, *Pseudomonas aeruginosa*, contrariamente a quanto succede per *B.cepacia*, le segnalazioni di ceppi altamente epidemici sono rare. Tuttavia un ceppo di *P. aeruginosa* altamente resistente ai trattamenti antibiotici si è diffuso fra i pazienti di un centro FC a Liverpool. Uno di questi pazienti ha colonizzato anche i suoi familiari sani. E' stato inoltre dimostrato che tale ceppo è in grado di dare "superinfezione" di pazienti già colonizzati da *P. aeruginosa*.

Per quanto riguarda infine un altro patogeno respiratorio di primaria importanza per le infezioni polmonari dei pazienti FC, *Staphylococcus aureus*, è stato scoperto che al pari di *P. aeruginosa* anch'esso è in grado di provocare infezioni persistenti, grazie alla capacità di produrre un biofilm, all'interno del quale vive aggregato in macrocolonie. Tale meccanismo protegge i batteri, in quanto le macrocolonie sono più grandi dei neutrofili e questi sono incapaci di fagocitarle. Inoltre *S. aureus* è in grado di sopravvivere all'interno del neutrofilo dove continua a moltiplicarsi. L'aggregazione in macrocolonie e la formazione del biofilm è indotta, come già dimostrato per *P. aeruginosa*, da condizioni di crescita anaerobica (in carenza di ossigeno) quali si verificano all'interno del polmone FC.

Il quadro generale che emerge da tale congresso è quello di un campo in rapida evoluzione, in gran parte totalmente da indagare e che necessita di uno sforzo sempre maggiore da parte dei ricercatori. Infatti solo chiaren-

za l'epidemiologia e i meccanismi di resistenza ai farmaci di tali peculiari patogeni respiratori si potrà arrivare a nuove strategie di prevenzione e trattamento per i pazienti FC.

Silvia Campana

Microbiologa presso il Centro FC di Firenze (Osp. Meyer)

Novità in genetica della fibrosi cistica

Particolare rilevanza è stata data a due temi principali: i geni modificatori e la diagnosi genetica preimpianto.

I geni modificatori sono geni diversi dal gene CFTR, situati in vari cromosomi, ai quali si attribuisce una variabile influenza sull'espressione del gene della FC e quindi sulle manifestazioni della malattia. L'interesse per questo filone di ricerca nasce dalla osservazione, usuale per quanti si occupano di FC, che ad uguali genotipi (stessa combinazione di mutazioni CFTR) non corrisponda sempre lo stesso fenotipo (ciò che si manifesta come malattia), soprattutto per quanto riguarda le manifestazioni polmonari. Gli studi presentati a Genova si possono ricondurre a 4 filoni:

- 1 Studi sui gemelli omo- e di-zigoti, che dimostrano maggior concordanza (cioè identità di manifestazioni) tra i primi che non tra i secondi. Inoltre il genotipo CFTR parrebbe influenzare il decorso clinico per non più del 50% nei secondi, mentre per il rimanente dovrebbero essere influenti fattori ambientali ed altri fattori genetici (geni modificatori appunto).
- 2 Studi sulle cosiddette mutazioni di "splicing" (agiscono sul meccanismo di passaggio dal DNA all'RNA messaggero), che determinano la sintesi di proteina CFTR in parte normale e in parte altera-

re anche peggio nel fare troppo.

Un suggestivo contributo è venuto dagli americani di Minneapolis che si stanno occupando di fibrosi cistica come malattia ormai di competenza geriatrica, stante l'età sempre più avanzata di gran parte dei pazienti, a prescindere dall'influenza del trapianto polmonare, e le problematiche tipicamente geriatriche che molti di essi cominciano a presentare.

Di seguito riportiamo le riflessioni scritte da alcuni partecipanti italiani al Congresso di Genova, in cui sono emerse iniziative di studio e di aggregazione anche di infermieri e fisioterapisti.

Novità in campo microbiologico

Lo studio delle infezioni batteriche responsabili della morbilità e mortalità in pazienti con fibrosi cistica, è in continua evoluzione. Questo è dovuto non soltanto alle nuove tecnologie a disposizione dei ricercatori, che consentono di indagare a livelli sempre più sofisticati il legame fra tali infezioni e la patogenesi della malattia polmonare, ma anche perché la classificazione (tassonomia) di alcuni gruppi di batteri è in aggiornamento continuo.

Per quanto riguarda uno dei principali patogeni coinvolti nelle infezioni polmonari in FC, *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), la classificazione più recente identifica all'interno della stessa specie ben nove specie geneticamente diverse (genomovars), per cui si parla di *B. cepacia*-complex (Bcc).

Dai campioni respiratori dei pazienti FC sono inoltre isolate con frequenza crescente nuove

specie batteriche il cui significato clinico è del tutto sconosciuto. Al fine di chiarire l'epidemiologia e le interazioni con l'ospite di tali batteri è necessario tenere conto di questa tassonomia in costante evoluzione.

Attualmente tutti i membri del Bcc sono stati isolati dai campioni respiratori dei pazienti FC, tuttavia *genomovar III* e *B. multivorans* (*genomovar II*) rappresentano oltre il 90% degli isolati clinici. Singoli ceppi batterici, appartenenti al *genomovar III* (ET12), sono responsabili di gravi epidemie che dal singolo centro si espandono a livello nazionale ed infine intercontinentale.

Tuttavia ad oggi è impossibile predire l'evoluzione clinica di gruppi di pazienti colonizzati dallo stesso ceppo batterico. La fonte e la trasmissibilità di *B. cepacia* sono controverse ed essendo un microrganismo ubiquitario, l'ambiente è indagato quale potenziale riserva di ceppi batterici patogeni per i pazienti FC.

Studi Italiani condotti a livello genetico su ceppi di *B. cepacia* di isolamento clinico ed ambientale mostrano che i ceppi batterici isolati dai pazienti FC sono distinti da quelli ambientali e che i ceppi clinici sono fra di loro molto più omogenei rispetto a quelli isolati dall'ambiente.

Tali risultati, se da un lato gettano nuova luce sull'epidemiologia di questo eterogeneo gruppo di patogeni nosocomiali, dall'altro ci fanno capire che tale luce è in realtà soltanto uno spiraglio su una realtà ancora del tutto oscura.

Basti infatti pensare che *B. multivorans* (*genomovar II*), uno dei *genomovars* di più frequente isolamento clinico, non è in genere presente nell'ambiente: qual'è allora la fonte

2. Valutazione di efficienza, efficacia e sicurezza nella somministrazione di gene CFTR mediante vettori Lentivirus in modelli di epitelio respiratorio affetto da fibrosi cistica.

Responsabile: Dr. Massimo Conese (Inst. for Experimental Treatment of Cystic Fibrosis, Osp. S. Raffaele, Milano).

Durata: 3 anni. Finanziamento: 132.000 Euro (255.552.000 Lire). In collaborazione con l'Associazione Lombarda Fibrosi Cistica.



Il Dr. Massimo Conese, coordinatore del Laboratorio per il Trattamento Sperimentale della Fibrosi Cistica, Osp. S. Raffaele, Milano, responsabile del progetto "Lentivirus" e partner nel progetto "Minicromosomi".

I lentivirus rappresentano dei vettori molto promettenti per il trasferimento genico nelle cellule epiteliali perché essi sono capaci di infettare cellule non proliferanti e assicurano la persistenza dell'espressione genica. Inoltre non ci sono evidenze che i vettori lentivirali generino nell'ospite una risposta infiammatoria e la produzione di anticorpi contro le proteine da esso prodotte. L'utilità dei vettori lentivirali per la terapia genica della Fibrosi Cistica sarà valutata in due modelli di tessuto respiratorio umano FC (fetale ed adulto), trapiantato sotto cute nel topo immunodeficiente. Un frammento di trachea fetale umana, trapiantato sottocute in un topo immunodeficiente, sviluppa tutte le componenti anatomiche dell'apparato respiratorio. L'epitelio che si differenzia è uguale a quello adulto. Verranno valutati:

- l'efficienza di trasferimento genico mediante l'uso di geni marcatori;
 - l'efficacia del trasferimento del gene CFTR mediante la valutazione di livelli di interleuchina-8 e il recupero dell'attività antibatterica dell'epitelio respiratorio;
 - La sicurezza di questi vettori nel topo normale, studiando i livelli di anticorpi elicitati dal vettore stesso e la risposta immunitaria cellulare a livello polmonare.
3. Ruolo dell'Azitromicina diverso da quello anti-

biotico: rilevanza per la terapia della fibrosi cistica.

Responsabile: Dr.ssa Paola Melotti. Collaboratori: Dr. A. Bonizzato, Dr. Ugo Pradal (Laboratorio di Patologia Molecolare e Unità Broncologia – Centro Veneto Fibrosi Cistica, Verona). Durata 3 anni. Finanziamento: 211.000 Euro (408.496.000 lire).



La Dr.ssa Paola Melotti responsabile del progetto "Azitromicina" presso il laboratorio di Patologia Molecolare del Centro Fibrosi Cistica di Verona.

Lo studio, che si varrà della collaborazione di pazienti volontari, intende esplorare i meccanismi con cui l'azitromicina può interferire terapeutamente sul difetto di base della malattia e sui processi infiammatori che logorano progressivamente la funzione respiratoria: l'intento è anche quello di poter prevedere quali pazienti siano candidati a beneficiare del farmaco e quale debba essere eventualmente il suo dosaggio ottimale.

L'azitromicina è un antibiotico, senza attività specifica contro la *Pseudomonas aeruginosa*, che in diversi pazienti con fibrosi cistica e infezione da *Pseudomonas* ha dato risultati incoraggianti in seguito a somministrazione per tempi lunghi a



basse dosi. Si considera che tale farmaco possa agire non tanto come antibiotico capace di inattivare microorganismi che colonizzano le vie aeree, bensì mediante altri meccanismi. Si sono formulate così delle ipotesi, che verranno testate nello studio in oggetto, sui possibili effetti a livello cellulare, per cui l'azitromicina potrebbe:

- inibire la produzione di molecole infiammatorie;
- indurre la sintesi di molecole anti-infiammatorie;
- far sostituire la funzione del canale difettoso nella fibrosi cistica da parte di un'altra proteina cellulare in grado di svolgere lo stesso ruolo.

4. Ricerca su marcatori tassonomici e di virulenza di ceppi di *B.cepacia* associati alle infezioni respiratorie di pazienti con fibrosi cistica.

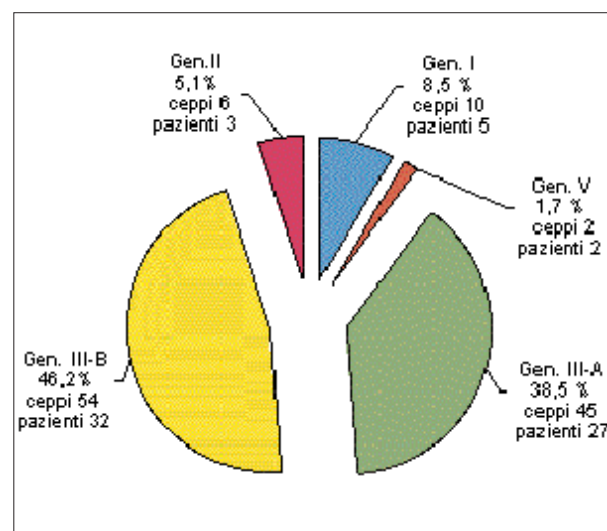
Responsabile: Prof.ssa Roberta Fontana. Collaboratori: Dr.ssa G. Golini, Dr. R. Favari (Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera di Verona); Dr. G. Cazzola (Centro CF, VR). Convenzione con l'Università di Verona. Durata: 2 anni. Finanziamento: 18.078 Euro (35.000.000 Lire).



La Prof.ssa Roberta Fontana, direttrice del Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera di Verona, responsabile della ricerca "B.cepacia".

Questo studio affronta un tema molto cruciale, l'infezione da *B.cepacia* in fibrosi cistica. Esso dovrebbe consentire di mettere a punto dei metodi per identificare meglio questo batterio e riconoscere nel singolo caso la sua potenziale virulenza, per opportuni accorgimenti preventivi e curativi. I tradizionali metodi di identificazione infatti possono erroneamente classificare come *B.cepacia* specie batteriche diverse, quali *B.gladioli*, *R.pickettii*, *Alcaligenes spp*, *Pseudomonas spp* ed altri, e

viceversa. Dato il considerevole impatto delle infezioni da *B.cepacia* sulla morbilità e mortalità di pazienti FC, la corretta identificazione di *B.cepacia* complex e dei relativi genomovar (varianti su base genetica) è di importanza cruciale. Nella ricerca è stato applicato un nuovo approccio diagnostico molecolare per l'identificazione di *B.cepacia* complex a ceppi isolati da pazienti del Centro Veneto. Si conoscono già alcuni risultati preliminari (vedi figura).



Identificazione delle varianti genomiche (genomovar) di 117 ceppi di *B. cepacia* complex sinora identificati in 62 pazienti. Sette pazienti sono stati colonizzati in epoche diverse da ceppi con diverso genomovar.

Sono stati analizzati sinora 141 ceppi isolati da 67 pazienti.

Il metodo molecolare ha permesso di confermare l'infezione da *B.cepacia* nel 92,5% di questi pazienti e di escluderla negli altri.

La maggior parte di essi è risultata infetta da *B.cepacia* genomovar III (88%), mentre solo il 7,4, 4,5, 3,0 % da genomovar I,II,V. Sebbene la infezione si associ frequentemente ad un precoce deterioramento nei pazienti FC, in base a questa preliminare esperienza nessuno specifico genomovar è apparso predittivo di un rapido deterioramento clinico.

REPORTS DAL CONGRESSO DELLA SOCIETA' EUROPEA FIBROSI CISTICA

Genova 20-23 giugno 2002

Questo congresso annuale dell'European Cystic Fibrosis Society si può considerare un buon ripasso di quanto bolle in pentola nell'assistenza e nella ricerca per la fibrosi cistica: un eccellente confronto di opinioni sui problemi più controversi più che proposte innovative di ricerca. Ma tale confronto è stato molto vivace ed ha dato la misura del forte interesse che anima mezzo migliaio di operatori sanitari e ricercatori attivi presso i maggiori centri europei ed alcuni laboratori di eccellenza impegnati in alcuni filoni di studio promettenti.

Tra le tematiche di maggior rilievo merita citare una rassegna sui nuovi approcci alla terapia CF: dalla correzione della proteina CFTR anomala, al rimpiazzo del gene CFTR difettoso mediante trasferimento di copia di gene normale alle cellule respiratorie, alla correzione del gene difettoso mediante riparazione diretta di sequenze di DNA recanti la mutazione che causa malattia, ai tentativi di bypassare la proteina CFTR difettosa attivando altre proteine con funzione compensatoria.

Abbiamo avuto un prezioso aggiornamento sullo stato di avanzamento di un grosso progetto finanziato dalla CF Foundation statunitense sullo screening di farmaci già disponibili che potrebbero avere efficacia nell'attivare una proteina CFTR malfunzionante o nel bypassare il difetto funzionale di tale proteina, recuperando e rinforzando funzioni compensatorie di altre proteine di membrana. Tale

progetto coinvolge anche laboratori europei, tra cui il laboratorio di genetica molecolare del Gaslini di Genova.

Gli aspetti incoraggianti ma anche problematici dell'impiego di antibiotici macrolidi, tra cui l'azitromicina, per l'infezione cronica da *Pseudomonas*, sono stati discussi anche con qualche contributo sperimentale seppur non definitivo.

Si stanno sviluppando ricerche microbiologiche per meglio conoscere questo insieme di batteri che va sotto il nome di "Burkholderia cepacia complex": l'obiettivo finale di questi studi è quello di individuare terapie efficaci per combattere l'infezione da *B. cepacia*.

Si sta espandendo l'ambito di conoscenze sulle forme atipiche di fibrosi cistica, in genere forme più benigne o monosintomatiche: l'idea che si fa avanti è che la fibrosi cistica non sia un'unica malattia ma un insieme di malattie diverse che pur hanno in comune un difetto del gene CFTR.

Un confronto di estremo interesse è stato fatto sul grosso problema della segregazione dei pazienti per evitare la trasmissione crociata di batteri patogeni, tra cui in primis la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente e la *Burkholderia cepacia*: parecchie ragioni per realizzare una rigorosa segregazione sono state portate dal danese Koch ma altrettante ragioni per adottare criteri igienici socialmente più accettabili sono state portate dal londinese Geddes: ci sono rischi, dice Geddes, nel fare troppo poco ma può esse-

IL CORPO DOCENTE

<i>Roberto Buzzetti</i>	specialista in statistica medica, esperto in epidemiologia e in EBM. Coordinatore del percorso formativo.
<i>Luciana Ballini</i>	Sociologa presso il CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria) di Modena
<i>Chiara Bassi</i>	Documentalista, Responsabile della Biblioteca del CeVEAS di Modena
<i>Antonio Bonaldi</i>	Direttore Sanitario, esperto in metodologia della qualità in medicina
<i>Anna Bossi</i>	Professore associato in Statistica Medica presso l'Istituto di Biometria dell'Università di Milano
<i>Cesare Braggion</i>	Pediatra pneumologo presso il Centro FC di Verona, Coordinatore della Commissione Ricerca del Gruppo Italiano Fibrosi Cistica
<i>Annamaria Giunta</i>	Professore associato di Pediatria f.r. Università di Milano, già Direttrice del Centro FC di Milano.
<i>Francesca Pardo</i>	Direttrice del Centro FC di Palermo, Segretario del Gruppo Italiano Fibrosi Cistica
<i>Luciano Vettore</i>	Esperto in metodologia della formazione medica. Presidente della Società Italiana di Pedagogia Medica.
<i>Luisa Zanolla</i>	Specialista in epidemiologia e statistica medica, cardiologa, consulente e collaboratrice a studi clinici FC .

Assisterà al corso come osservatore/discussant *Gianni Mastella*, Direttore Scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, già Direttore del Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica

I PARTECIPANTI

Hanno presentato richiesta di partecipazione 40 persone. Una commissione ha proceduto alla selezione di 29 discenti , provenienti da 20 Centri o laboratori italiani: 18 medici, 4 biologi, 3 fisioterapisti, 3 infermieri, 1 psicologo.

I COSTI

La Fondazione ha impegnato per questa iniziativa una somma complessiva di 60.000 euro: ogni spesa per i partecipanti sarà sostenuta dalla Fondazione, con esclusione di quelle di viaggio.

B. PROGETTI DA REALIZZARSI PRESSO IL CENTRO VENETO FIBROSI CISTICA, VALUTATI DAL COMITATO SCIENTIFICO DEL "PROGETTO FIBROSI CISTICA"

(Convenzione Fondazione / Azienda Ospedaliera di Verona)

La Fondazione sostiene le attività di ricerca e assistenza del Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, in regime di convenzione con l'Azienda Ospedaliera di Verona, contribuendo al Fondo di Sviluppo del Centro per il 27% del budget assegnato nel 2002, che ammonta complessivamente a 551.000 Euro (lire 1.067.000.000). Tra le attività di ricerca finanziate (discusse e approvate dal Comitato Scientifico del "Progetto Fibrosi Cistica", su proposta del Prof. B.M. Assael) vanno segnalate:

1. Inibizione di NF-kB: un approccio anti-infiammatorio alla fibrosi cistica.

Responsabile: Dr.ssa Paola Melotti. Collaboratori Dr.ssa Anna Tamanini, Dr.ssa Elena Nicolis, Dr Alberto Bonizzato (Laboratorio di Patologia Molecolare - Centro Regionale Fibrosi Cistica, Verona). Durata: 2 anni. Finanziamento: 18.078 Euro (35.000.000 Lire).

Il progetto affronta su basi nuove il problema dell'infiammazione polmonare nella fibrosi cistica, avendo per oggetto il ruolo del sistema cosiddetto "NF-kB", implicato nei meccanismi di risposta infiammatoria del polmone e possibilmente regolabile a scopo curativo.

2. Sviluppo di tecniche di coltura, produzione, purificazione, quantificazione e marcatura dei batteri *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*.

Responsabile: Dr. Cristina Dechechchi. collaboratori: Dr. G. Golini (Lab. Microbiologia), Dr. E. Nicolis (Lab. Pat. Mol. Centro CF, Verona). Durata: 1 anno. Finanziamento: 22.210 Euro (lire 43.000.000).

Questo lavoro preliminare è mirato a creare le basi per implementare nel prossimo anno due possibili progetti, orientati a conoscere la

risposta infiammatoria in vitro dopo infezione con *B.cepacia* e le modalità con cui *Pseudomonas aeruginosa* interagisce dannosamente con le cellule respiratorie.

3. Attivazione di meccanismi intracellulari dopo esposizione di cellule respiratorie a proteine adenovirali ed effetto sulla risposta infiammatoria.

Responsabile: Dr. A.Tamanini (Lab.Centro CF, VR). Durata: 1 anno. Finanziam.: 12.913 Euro (lire 25.000.000).

Il tema è ancora quello critico dell'infiammazione polmonare: questa volta viene testato il ruolo dei virus.

4. Messa a punto di nuove metodiche per l'i-del gene CFTR, anche in preparazione a futuri progetti di ricerca genetica

Responsabili: Dr Alberto Bonizzato e Dr.ssa Elena Nicolis. (in collaborazione con Dr. C. Castellani, resp. Serv. Genetica Clinica e Screening, Centro CF, VR). Finanz: 81.703 Euro (lire 158.000.000).

Si tratta di un perfezionamento tecnico del laboratorio del Centro, che consentirà l'analisi di molte mutazioni del gene CF, comprese quelle rare, e con tempi più rapidi.

5. Acidi grassi di membrana in pazienti CF prima e dopo trattamento con ac. folico, vit. B12 e/o acido docosaesaenoico.

Resp. Prof. L.M. Bambara; Collabor. Dr.ssa C. Scambi (Dip. Medicina Università VR e Centro CF, VR). Durata: 1 anno. Finanziamento: 9.297 Euro (lire 18.000.000).

E' un progetto pilota, orientato a testare preliminarmente l'effetto della somministrazione di acido folico più vitamina B12 o DHA ad un piccolo gruppo di pazienti Fc sulla composizione e funzionalità delle membrane cellulari.

Se vi saranno risultati significativi si potrebbe implementare in seguito una sperimentazione clinica controllata.

PERCORSO FORMATIVO IN FIBROSI CISTICA

Dai problemi dei pazienti alla ricerca di soluzioni, tra analisi organizzativa e ricerca clinica
Verona, settembre 2002 – settembre 2003

(Delibera del Consiglio di Amministrazione della Fondazione, 7 maggio 2002)

Presentiamo il piano di massima del percorso formativo, già annunciato nel Notiziario n. 2, e diffuso largamente tra operatori sanitari e ricercatori italiani impegnati nel campo della Fibrosi Cistica.

SIGNIFICATO DEL PERCORSO

La realtà della ricerca clinica in Italia è fatta di luci e ombre.

Tra le carenze maggiori, la difficoltà a mettere in comune visioni, obiettivi, risorse disponibili. Spesso i Centri di Ricerca sono in difficoltà nel progettare e condurre ricerca clinica multicentrica anche per la scarsità degli investimenti in questo ambito, e sviluppano studi su casistiche limitate e pertanto inadatte a dare risposte conclusive su quanto indagato. Domina dunque una visione autarchica, uno scarso collegamento tra i Centri, una mancanza di obiettivi comuni, una non attitudine dei Centri a "liberare" risorse per la ricerca clinica multicentrica. Questo desolante panorama sembra applicarsi anche alla ricerca sulla FC.

Le iniziative formative potrebbero essere il carburante per invertire tendenze della ricerca in Italia, stimolando il dialogo tra ricercatori di diverse aree geografiche e professionali e favorendo dunque la creazione di cultura e di azioni condivise.

Il Gruppo Italiano Fibrosi Cistica ha dichiarato l'intenzione di fornire ai ricercatori italiani una collaborazione di tipo strutturale (una sorta di struttura di servizio o di segreteria scientifica e consulenze di tipo statistico ed epidemiologico).

Da parte sua la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica sostiene un'offerta parallela e integrata di strumenti culturali e formativi.

Sembrerebbe che le due iniziative si possano integrare con successo: una spinta di tipo culturale, che prenda più tempo, creando le condizioni favorevoli all'attecchimento futuro della ricerca, e un impulso di tipo organizzativo-gestionale, che dia anche un segnale concreto di cambiamento.

Il programma è un percorso di formazione-intervento sul tema FC. A partire dai principali problemi dei pazienti, ma anche dell'organizzazione, esso si propone di :

- individuare problemi, obiettivi e interventi legati a raccomandazioni basate sulle conoscenze più aggiornate e corrette e, alla fine;
- promuovere sia lo sviluppo di ricerche multicentriche adeguate che l'implementazione di interventi efficaci e appropriati nella pratica assistenziale quotidiana.

Un vero e proprio percorso dunque, un po' utopistico e molto ambizioso, orientato alla discussione collegiale, all'interno di un gruppo multidisciplinare, di tematiche di interesse dei pazienti, con un preciso connotato clinico pur non disdegnando uno sguardo ai problemi legati alla ricerca biologica di base.

OBIETTIVI DEL PERCORSO

Questo progetto consiste nel far incontrare quesiti clinici rilevanti con le soluzioni appropriate, proposte dalla letteratura scientifica e integrabili con

- l'esperienza degli operatori;
- le preferenze dei pazienti;
- la fattibilità nella prassi quotidiana.

Obiettivi specifici del percorso sono dunque:

- acquisire l'abitudine a identificare i principali problemi e a decidere le priorità della ricerca clinica;
- individuare obiettivi e interventi efficaci e appropriati producendo raccomandazioni cliniche sulla base delle evidenze disponibili;
- fornire un rinforzo al registro nazionale FC, contribuendo sia al miglioramento dei flussi informativi che alla fase ideativa e progettuale;
- approfondire la ricerca bibliografica su quesiti di forte rilevanza clinica in ambito FC;
- dare un contributo nell'indirizzare e favorire l'implementazione di tali raccomandazioni nell'ambito FC e nella programmazione di politica sanitaria più in generale;
- progettare protocolli di ricerca in proprio.

RISULTATI ATTESI

Oltre al normale obiettivo didattico, consistente nell'apprendimento delle nozioni e delle abilità proposte nel corso, si sottolinea l'importanza di raggiungere due possibili risultati, di seguito enunciati (A e B):

- A. la progettazione e la conduzione di una ricerca clinica multicentrica su un argomento rilevante emerso dal corso, sul quale persista incertezza.
- B. l'implementazione di interventi "evidence-based" e pertanto raccomandati, con l'intento di tradurre nella pratica clinico-assistenziale di ogni giorno le raccomandazioni formulate.

I due progetti potrebbero partire parallelamente alla fine del corso.

METODOLOGIA DIDATTICA

Presentazioni frontali brevi alternate con lavori in gruppi di 4-5 persone e con discussioni in plenaria. Due tavole rotonde, iniziale e finale. Assegnazione di parti del lavoro da svolgere tra un modulo e l'altro.

PROGRAMMA E CALENDARIO

Il corso si svolgerà in 6 moduli di 3 giornate ciascuno (giovedì, venerdì e sabato), secondo il seguente calendario:

- 1° modulo: 26-28 settembre 2002. Dall'analisi di bisogni e problemi alla pianificazione di interventi efficaci.
- 2° modulo: 21-23 novembre 2002. Le conoscenze statistiche di base; il Registro italiano Fibrosi Cistica.
- 3° modulo: 30 gennaio-1 febbraio 2003. Il ruolo dell'epidemiologia.
- 4° modulo: 27-29 marzo 2003. Nesso causale, statistica inferenziale e analisi critica della letteratura.
- 5° modulo: 29-31 maggio. Le fonti bibliografiche e la medicina basata sull'evidenza.
- 6° modulo: 25-27 settembre 2003. I due principali esiti del percorso: progettare una ricerca multicentrica e implementare interventi efficaci.