



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

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

NOTIZIARIO

N. 4 - dicembre 2002

Bollettino quadrimestrale della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

*Buon Natale e Felice Anno Nuovo
a tutti gli Amici e Sostenitori*



Disegno di Ilaria, 8 anni, Scuola in Ospedale (Azienda Ospedaliera di Verona)

In questo Numero

- La svolta è possibile: perchè sostenere la ricerca sulla fibrosi cistica pag. 2
- Notizie dal percorso formativo per la ricerca CF pag. 3
- Bando di concorso per nuovi progetti di ricerca 2003 pag. 4
- Echi da New Orleans pag. 5
- Pionieri della fibrosi cistica : P.A. Di Sant'Agnesa pag. 14
- Laboratori italiani dedicati alla ricerca CF pag. 15

Con questo numero del Notiziario la Fondazione propone alcune ragioni valide per sostenere la ricerca sulla fibrosi cistica, con un appello alla Comunità di farsi carico concreto anche di questo pesante problema di salute, che attende soluzioni dalla ricerca scientifica. Viene riportato un'eco del percorso formativo sulla ricerca clinica CF, in corso di svolgimento, rivolto a operatori provenienti da diverse regioni italiane e da diverse esperienze professionali. Si troverà anche l'annuncio di un bando di concorso della Fondazione, aperto a tutti i ricercatori italiani, per il finanziamento di nuovi progetti di ricerca per il 2003. Alcuni aspetti emersi nel recente congresso nordamericano sulla fibrosi cistica sono comunicati da ricercatori italiani che vi hanno partecipato. Inizia infine con questo numero una specie di "galleria" dei laboratori italiani significativamente coinvolti nella ricerca per la fibrosi cistica.

Il BUON NATALE che il Notiziario rivolge a tutti gli Amici e Sostenitori della Fondazione vuole significare anche un messaggio di concreta speranza a tutte le persone e alle loro famiglie, che in varia misura sono coinvolte nella lotta a questa malattia.

La svolta è possibile: ricerca e formazione per oggi e per domani

PERCHE' SOSTENERE LA RICERCA PER LA FIBROSI CISTICA

Quando, negli anni '50, incominciammo a cimentarci in Italia con una malattia ancora pressoché sconosciuta al mondo sanitario, la fibrosi cistica, disponevamo di pochissime conoscenze scientifiche e di rudimentali approcci terapeutici. Ci trovavamo allora impotenti di fronte al destino inesorabile di bambini, che poco alla volta imparavamo a diagnosticare con crescente frequenza. Divenne così assai presto impellente il bisogno di cercare uomini, tempo e mezzi per congiungere l'assistenza al malato con l'impegno alla ricerca scientifica, che era fatta di studio (conoscere presto ciò che altri andavano scoprendo) e di sperimentazione di nuove strade per la diagnosi, la prevenzione, la cura, la riabilitazione, il supporto sociale.

Il nostro sforzo era allora sostenuto quasi esclusivamente dalla solidarietà e dal contributo privato di molte persone: esse erano alcuni familiari dei nostri pazienti, erano amici ed associazioni di volontariato. In Italia ed altrove è stata questa la risorsa fondamentale che ha permesso di compiere passi insperati nella lotta alla fibrosi cistica. Essa ha permesso di istituire borse di studio, di attrezzare laboratori, di formare giovani ricercatori (quasi sempre con il duplice impegno di assistenza e di ricerca), di organizzare convegni e seminari di studio. Così avveniva in Italia e così in altri paesi d'Europa e d'America.

E' stato grazie al sostegno del volontariato che si è giunti a scoprire il difetto di base della malattia (l'anomalia di trasporto del cloro), ad identificare il gene della fibrosi cistica (il gene CFTR), ad utilizzare queste scoperte per identificare i portatori sani del gene (quasi 3 milioni in Italia), ad implementare la diagnosi prenatale, ad organizzare lo screening neonatale su vasti territori (per il riconoscimento precoce dei malati, prima della comparsa dei sintomi), a riconoscere molte forme atipiche o minori della malattia. La ricerca clinica poi ha consentito di mettere a punto nuove modalità di trattamento delle infezioni polmonari, dell'insufficienza digestiva e dell'insufficienza respiratoria, di migliorare le condizioni di nutrizione dei malati e di attuare un'efficace fisioterapia respiratoria.

E' stato grazie a questa forte spinta di concreta solidarietà, a sostegno della ricerca, che questa malattia ha cominciato a segnare il passo. Oggi la diagnosi di fibrosi cistica non è più una sentenza di morte precoce, oggi l'attesa di vita si è molto allungata e cono-

sciamo più adulti che bambini: essi vanno a scuola, fanno progetti di vita, lavorano, si fanno una famiglia. Ma la loro vita è guadagnata al prezzo di cure continue, talora anche assai pesanti, mentre l'insufficienza respiratoria avanza insidiosamente in parecchi di loro, richiedendo una massiva intensificazione delle cure, fino al trapianto polmonare, che oggi contribuisce ad un incremento di speranza di vita per molti malati.

Oggi vi è dunque bisogno di dare un impulso nuovo alla ricerca, perché questa malattia non dispone ancora di una cura risolutiva. E la ricerca che può consentire una svolta significativa richiede di mettere insieme consistenti risorse per grandi progetti, nei quali gruppi di ricercatori, laboratori e centri clinici trovino aggregazione. Vi sono in Italia molti qualificati ricercatori, eccellenti laboratori, ma pochi di loro si dedicano allo specifico della fibrosi cistica e, quando lo fanno, tendono ad operare isolati, talora con dispersione e frammentazione di energie, che potrebbero invece più efficacemente essere convogliate verso progetti comuni di accertata rilevanza.

La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica si pone in questa ottica di contributo allo sviluppo della ricerca in Italia. Essa ha già assunto consistenti impegni per supportare alcuni progetti originali e per formare un gruppo di giovani che possano costituire un riferimento significativo per future ricerche cliniche: complessivamente uno stanziamento di 693.862 € (1.343.317.000 lire) nel 2002. Con questi intenti è uscito in questi giorni un nuovo bando di concorso per l'assegnazione di finanziamenti nel 2003 per progetti di ricerca, che verranno valutati da un panel di esperti internazionali.

Per sostenere un tale impegno, la Fondazione chiede a quanti si sentono di condividere questi obiettivi di aiutarci con donazioni a mettere insieme sufficienti risorse per la ricerca e la formazione di ricercatori. Oggi infatti, non mancano in Italia risorse pubbliche per l'assistenza ai nostri malati, grazie ad una legge ad hoc. Mancano invece in questo, come del resto in altri campi della medicina, adeguati finanziamenti dello Stato per la ricerca. A questi, da noi come in altre nazioni, deve ancora far fronte, come agli inizi, la solidarietà lungimirante dei cittadini.

Gianni Mastella

(Direttore Scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

OTTIMA PARTENZA DEL PERCORSO FORMATIVO ORIENTATO ALLA RICERCA CLINICA CF

Il Percorso, di cui si è anticipato il programma nel numero 3 del Notiziario, ha già concluso i primi due moduli, il 26-28 settembre il primo, il 21-23 novembre il secondo. Vi hanno partecipato 29 operatori attivi nell'assistenza o nella ricerca per la fibrosi cistica provenienti da varie regioni italiane. La composizione del gruppo di discenti è stata concepita con il criterio della multidisciplinarietà: medici di centri di cura, medici e biologi impegnati nell'attività laboratoristica diagnostica o di ricerca, alcuni infermieri professionali, alcuni fisioterapisti ed una psicologa.

Nel primo modulo è stata tracciata una panoramica dei problemi emergenti della fibrosi cistica, con particolare riguardo alla situazione italiana. I partecipanti hanno lavorato con metodo interattivo (lezioni, lavoro di gruppo ed esercitazioni, discussione in plenaria) sulla costruzione di quesiti clinici adeguati a partire dai problemi del paziente, per passare quindi all'esercitazione sull'analisi dei problemi e sulla formulazione di obiettivi per pianificare interventi adeguati. Questa prima fase è stata considerata preliminare ad ogni intento di programmazione di ricerca. I docenti del 1° modulo: R. Buzzetti, L. Vettore, A. Bonaldi, F. Pardo, C. Braggion, A. Giunta e G. Mastella.

Nel secondo modulo vi è stata immersione totale nel mondo della statistica applicata alla medicina: le basi di metodo per impostare una ricerca, per elaborare i dati, per interpretarne i risultati, per leggere criticamente la letteratura scientifica. Ha fatto da sfondo ed ha costituito materiale di esercitazione in gruppi la banca dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica, che si è rivelato una fonte preziosa di informazioni sulla fibrosi cistica in Italia, strumento utilizzabile per



L'aula del corso presso la sede della Fondazione (Ospedale Maggiore Verona)



I docenti del 2° modulo: da sinistra, Luciano Vettore, metodologo della formazione, Roberto Buzzetti, epidemiologo (conduttore del Percorso), Anna Bossi, docente di statistica medica.



Un gruppo di lavoro nel 2° modulo di Percorso

formulare nuove ipotesi di ricerca. Si è registrato un notevole affiatamento tra i partecipanti e tra questi e i docenti, con un forte indice di gradimento sia per i contenuti che per la modalità didattica del percorso. I docenti del 2° modulo: R. Buzzetti, A. Bossi, L. Vettore.

I partecipanti continuano il lavoro di formazione anche a casa, nell'intervallo tra i moduli, mediante compiti, letture, esercitazioni applicative di quanto appreso nei moduli.



Una efficiente Segreteria assiste i lavori del Percorso (la signora Capri e il signor Tombari).

BANDO DI CONCORSO PER L'ASSEGNAZIONE DI FINANZIAMENTI PER PROGETTI DI RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA

Riportiamo qui alcuni stralci del bando di concorso pubblicato dalla Fondazione il 1° dicembre 2002, finalizzato a finanziare nuovi progetti di ricerca per il 2003. L'attuazione di questo piano di ricerca dipenderà dalle risorse che si riuscirà a mettere insieme, grazie anche alle campagne per le donazioni, che sono già iniziate. Il bando completo può essere ottenuto dalla segreteria della Fondazione (tel: 045 807 3438 e-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it). Esso è pubblicato anche sul sito internet: www.fibrosicistica.it

Verona, 1 dicembre 2002

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, impegnata nella promozione e nel sostegno alla ricerca nel campo della Fibrosi Cistica, assegna finanziamenti per progetti di ricerca, di base o clinici o misti, che siano finalizzati alla cura della fibrosi cistica. La scadenza della presentazione dei progetti è il **10 febbraio 2003**.

Per la selezione dei progetti sono considerate prioritarie le seguenti aree di ricerca:

1. Meccanismi di regolazione del canale CFTR e delle funzioni cellulari ad esso correlate
2. Nuovi modelli animali per implementare ricerche di base ed applicazioni terapeutiche per la fibrosi cistica
3. Correlazione genotipo/fenotipo: interazioni geniche e geni modulatori
4. Correzione o addizione terapeutica del gene CFTR
5. Terapie della fibrosi cistica basate sul controllo dei processi di sintesi e di maturazione di CFTR
6. Terapie della fibrosi cistica basate su regolatori del trasporto ionico
7. Microbiologia della fibrosi cistica: patogeni emergenti, epidemiologia e fisiopatologia
8. Infiammazione: basi cellulari e molecolari, implicazioni cliniche, diagnostiche e terapeutiche
9. Ottimizzazione della profilassi e della terapia antibatterica
10. Innovazioni nella gestione e trattamento dell'insufficienza respiratoria, inclusi gli aspetti riabilitativi

11. Innovazioni nella gestione e trattamento dei trapianti d'organo
12. Epatopatia CF: meccanismi patogenetici, prevenzione e terapia
13. Sviluppo ed utilizzo dei dati del Registro Italiano CF a fini di studi epidemiologici.

Eleggibilità

- Per l'assegnazione di un fondo di ricerca, sono eleggibili ricercatori che lavorano, a qualsiasi titolo, presso laboratori di ricerca o centri clinici italiani. Sono preferiti come Responsabili di progetto (principal investigator) i ricercatori che abbiano una posizione permanente. Ricercatori con posizione non permanente debbono fornire copia del loro contratto che dimostri la copertura di salario per tutta la durata del progetto stesso. Un ricercatore può essere responsabile principale in un solo progetto ed essere (anche contemporaneamente) Partner (co-investigator) in un massimo di 2 progetti multicentrici.

Valutazione dei progetti

Il finanziamento dei progetti sarà assegnato su base competitiva in relazione al valore scientifico delle proposte. Saranno in particolare valutati: creatività ed originalità del progetto, potenziale valore nello sviluppo di conoscenze, potenziale valore in termini di miglioramento dell'outcome clinico e delle ricadute clinico-assistenziali, appropriatezza del disegno complessivo, affidabilità dei metodi, fattibilità entro il tempo proposto, adeguatezza del livello di risorse richieste. Tutte le domande accettate saranno preliminarmente valutate dal Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione sulla base della loro attinenza alla missione della Fondazione e di un accettabile livello di qualità scientifica e di competitività. Successivamente i progetti saranno esaminati da esperti internazionali indipendenti, della cui opinione il Comitato di Consulenza Scientifica terrà conto per la definitiva proposta di assegnazione o meno del finanziamento al Consiglio di Amministrazione della Fondazione.

Echi da New Orleans

IL 16° CONGRESSO NORDAMERICANO DELLA FIBROSI CISTICA

3-6 ottobre 2002

L'annuale appuntamento americano, organizzato dalla Cystic Fibrosis Foundation statunitense, rappresenta una grande opportunità di conoscere ciò che si sta muovendo nel mondo scientifico della fibrosi cistica. Vi partecipano soprattutto ricercatori ed operatori sanitari americani, ma vi è in genere anche una larga rappresentanza di europei e di australiani. A New Orleans vi è stata anche una grossa delegazione italiana. Il Congresso rappresenta un buon esempio di partecipazione integrata: medici addetti all'assistenza, ricercatori di varia estrazione (clinici, biochimici, genetisti, microbiologi, farmacologi, epidemiologi), fisioterapisti, infermieri, psicologi, assistenti sociali, farmacisti, dietisti. Vi sono sessioni comuni alle varie categorie e sessioni specialistiche per categoria. Larga parte viene dedicata alla discussione davanti a posters, che riassumono risultati di ricerche o esperienze organizzative ed assistenziali. Il Congresso è preceduto da alcuni brevi corsi su tematiche emergenti ed è integrato da tavole rotonde per piccoli gruppi di discussione durante la prima colazione e nella pausa della colazione di metà giornata. Un incontro quindi di grande tensione culturale, caratterizzato dal bisogno di utilizzare intensivamente i tre giorni e mezzo di lavoro.

Come al solito, si è spaziato su tutti i fronti della malattia, ma un rilievo particolare è stato dato agli sforzi di ricerca verso nuove prospettive di cura. Ad alcuni partecipanti della delegazione italiana abbiamo chiesto di riferire per questo Notiziario sugli aspetti del Congresso che essi hanno ritenuto più significativi: una sintesi sui nuovi approcci sperimentali alla terapia CF (C. Colombo), il grande progetto di screening dei farmaci possibilmente attivi su CFTR (O. Zegarra-Moran), i nuovi sviluppi sui temi dell'infiammazione (P. Melotti), le tematiche emergenti della genetica e dello screening genetico (C. Castellani), lo stato dell'arte sul trapianto polmonare (C. Braggion), le nuove acquisizioni in campo di fisioterapia e riabilitazione respiratoria (G. Placidi).



Una delegazione italiana al Congresso di New Orleans

Progressi 2002 nella terapia della fibrosi cistica

Nella seduta plenaria che ha concluso il congresso NACF di New Orleans si è fatto il punto sui progressi in campo terapeutico acquisiti nel corso del 2002, un anno che è stato definito produttivo ed esaltante per nuove acquisizioni e potenzialità. Lo sviluppo di nuove terapie per la FC è un processo complesso e graduale, che è composto di fasi diverse e che ha come presupposto essenziale la comprensione scientifica dei problemi che sono alla base della malattia: a cominciare dalla proteina CFTR con le sue molteplici funzioni (prima tra tutte la regolazione del trasporto dello ione cloro nelle membrane delle cellule epiteliali), fino alla cascata di eventi che portano dal difetto della CFTR alle alterazioni dei diversi organi. Queste conoscenze, in continua evoluzione, sono alla base del processo di individuazione di nuove terapie per la FC, nell'ambito del quale vengono perseguiti tre diversi approcci: il primo consiste nel cercare nuovi agenti terapeutici in grado di correggere o sostituire la proteina difettosa; il secondo cerca invece strategie capaci di trattare le alterazioni che conseguono alla presenza della proteina difettosa, soprattutto l'infiammazione e le infezioni; il terzo approccio consiste nell'identificare terapie mediche già utilizzate in altre condizioni, che possano essere utili anche nel paziente FC.

Ancora molto da conoscere sui problemi di base della malattia

Primo approccio: correggere o sostituire la proteina difettosa

Il primo approccio è sicuramente il più complesso, in quanto si propone di correggere il difetto primitivo e si basa sull'utilizzo di tecniche di avanguardia nel campo della genomica. Sono stati presentati i dati preliminari del primo trial di terapia genica con obiettivi di

Terapia genica con nuovi vettori virali

efficacia clinica. Si tratta di uno studio clinico multicentrico americano, controllato, in doppio cieco, con placebo, che ha utilizzato, per trasferire il gene CFTR normale, un nuovo vettore virale (adeno-virus associato) somministrato per via aerosolica (tre dosi ogni 4 settimane). Lo studio, non ancora completato, si propone di valutare sicurezza, tollerabilità, dispersione del vettore virale nell'ambiente e comparsa di anticorpi sierici contro il vettore virale, oltre a molteplici parametri clinici. Sono stati arruolati 44 pazienti : in un sottogruppo di 8 pazienti, alla fine delle 3 somministrazioni di vettore o placebo, è stata eseguita broncoscopia allo scopo di valutare l'avvenuto trasferimento genico. Lo studio ha finora dimostrato un efficiente trasferimento genico, ma ha evidenziato alcuni problemi: una mancanza di espressione del gene e una significativa risposta anticorpale sia sistemica che locale.

Un'altra strategia perseguita per tentare di correggere il difetto alla base della FC consiste nell'utilizzare farmaci che agiscono stimolando altri canali del cloro, compensando così la disfunzione della CFTR e correggendo parzialmente il difetto di trasporto ionico. Sono stati presentati due studi inerenti due di questi attivatori di canali alternativi del cloro: Moli 1901 e INS 37217. Entrambi stimolano la secrezione del cloro e, somministrati per via aerosolica a dosi crescenti, sono stati ben tollerati, per cui sono stati programmati studi di farmacocinetica, cui seguiranno quelli di efficacia clinica.

Farmaci che attivano canali di compenso per la secrezione di cloro

Secondo approccio: trattamento dell'infezione e dell'infiammazione

Per quanto riguarda il secondo approccio, teso a contrastare infezioni e infiammazione, sono rilevanti gli studi sulla *Pseudomonas aeruginosa*, che, come è noto, è il germe maggiormente responsabile del danno polmonare progressivo nella FC. La definizione della sequenza dei suoi geni è stata completata già nel 2000, e questa importante acquisizione ha aperto un nuovo campo di ricerca mirato alla comprensione delle strategie di sopravvivenza messe in atto da questo microrganismo. In pratica vengono messi a confronto i geni dei ceppi di *Pseudomonas* sensibili alla maggior parte degli antibiotici rispetto a quelli di ceppi che invece presentano multiple resistenze: lo scopo è quello di stabilire se l'insorgenza di antibioticoresistenza può essere messa in relazione all'attivazione o all'inibizione di specifici geni di *Pseudomonas*, informazione che potrebbe consentire di sviluppare nuove strategie per la sintesi di antibiotici sempre più attivi. Anche questo approccio potrà dare risultati di grossa portata, ma solo nel lungo termine.

Nuovi antibiotici contro la *Pseudomonas* multi-resistente

Terzo approccio: identificare terapie utili per la fibrosi cistica, già usate in altre patologie

E' fondamentale proseguire nel frattempo nella ricerca di farmaci già in commercio per i quali esista un razionale di impiego anche nella FC, in genere per i loro effetti benefici nei riguardi dell'infiammazione e dell'infezione. E' questo il terzo tipo di approccio utilizzato nella ricerca di nuovi trattamenti ed esso ha, per esempio, portato a utilizzare farmaci come l'antinfiammatorio ibuprofen, gli antibiotici macrolidi o la tobramicina, appositamente formulata per la somministrazione per via aerosolica (TOBI). Si tratta di strategie sicuramente meno innovative, ma che presentano vantaggi non trascurabili: minori costi e tempi dell'attività di ricerca ad esse correlati, e anche ampia disponibilità di informazioni sulla loro sicurezza nella popolazione generale.

Il TOBI può essere utile nei piccoli per ritardare infezione cronica da *Pseudomonas*

E' stato presentato uno studio randomizzato e controllato sugli effetti della terapia con TOBI per aerosol, che avrebbe dovuto arruolare 98 bambini di età inferiore ai 6 anni con infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Lo studio è stato interrotto prima del termine per inequivocabile evidenza di un effetto microbiologico significativo del TOBI rispetto al placebo nei primi 21 pazienti arruolati, con netta riduzione della carica batterica nel liquido di lavaggio broncoalveolare e nell'escreato. Questo trattamento è quindi divenuto una valida opzione terapeutica per affrontare la prima infezione da *Pseudomonas* nei bambini, nel tentativo di ritardare la transizione da colonizzazione intermittente a infezione cronica.

Il razionale per l'utilizzo dell'azitromicina e di altri macrolidi nella FC si basa innanzitutto su alcuni effetti che questi antibiotici hanno dimostrato avere nei riguardi della *Pseudomonas aeruginosa* (soppressione della sintesi di fattori di virulenza e della produzione di alginato, sostanza che permette al germe di sfuggire alle difese del-

l'ospite) e delle cellule infiammatorie (minor produzione di sostanze ossidanti e citochine infiammatorie). Altro elemento è costituito dall'efficacia che i macrolidi possiedono in una malattia dell'adulto, per molti versi simile alla FC (infezione cronica da *P. aeruginosa*, formazione di bronchiectasie ed evoluzione verso l'insufficienza respiratoria), la pan-bronchiolite diffusa. Il netto miglioramento clinico e radiologico osservato in questi pazienti dopo trattamento con macrolidi ha indotto a condurre studi pilota per valutarne l'efficacia nella FC. E' stata allo scopo utilizzata l'azitromicina, farmaco già da tempo in commercio, ben tollerato e con scarsi effetti collaterali, con risultati incoraggianti. Nello studio americano presentato a New Orleans, sono stati arruolati 185 pazienti, di età media intorno ai 20 anni, di cui 87 hanno ricevuto azitromicina e 98 placebo, 3 volte alla settimana a giorni alterni per 6 mesi. Il gruppo dei pazienti trattati ha presentato, entro il primo mese, un miglioramento del FEV1 rispetto ai valori di partenza, non osservato invece nei pazienti trattati con placebo. Tale miglioramento si è mantenuto per tutta la durata del trattamento, mentre alla sua sospensione si è osservato un ritorno ai valori di partenza. Nei pazienti trattati con azitromicina, il numero di esacerbazioni broncopolmonari è stato minore rispetto a quelli trattati con placebo, con una riduzione della concentrazione della *P. aeruginosa* nell'espettorato e del numero di cicli di terapia antibiotica endovenosa e per via orale. Da segnalare anche un maggior incremento di peso (in media di 0.8 kg) nei pazienti trattati con azitromicina rispetto al placebo. Gli effetti collaterali insorti più frequentemente sono stati la nausea e la diarrea, in genere di lieve entità. Lo studio multicentrico americano ha quindi fornito una certa evidenza di efficacia dell'azitromicina nella FC, il cui impiego nella pratica clinica viene peraltro supportato anche dai risultati di altri due studi controllati, uno inglese e uno australiano, recentemente pubblicati. I meccanismi di azione di questi effetti benefici restano ancora da definire, e sta emergendo, da studi condotti presso il Centro CF di Verona, una possibile attivazione da parte dell'azitromicina di un canale del cloro diverso da quello CFTR.

**Azitromicina:
3 studi clinici ne confermano la validità per l'infezione cronica da Pseudomonas**

Carla Colombo

Centro Fibrosi Cistica della Regione Lombardia, Università di Milano

Sviluppo di farmaci attivi sulla proteina CFTR: High Throughput Screening

Il congresso americano ci ha aggiornato sullo stato d'avanzamento dei progetti di sviluppo di farmaci attivatori della proteina CFTR. La fondazione CF (CFF) decise quattro anni fa di fare grossi investimenti per identificare nuovi attivatori della CFTR, in particolare della proteina con la mutazione più frequente, la dF508. Erano ormai note diverse molecole capaci d'attivare la proteina non mutata, e c'erano evidenze di composti capaci di aumentare in vitro l'attività della proteina mutata dF508, ma a concentrazioni molto elevate e quindi tossiche. La CFF considerò che era possibile esistessero composti chimici con maggiore affinità e minore tossicità. L'idea di base era quella di usare le nuove tecnologie per monitorare la funzione della proteina CFTR mediante sistemi automatizzati, che permettessero di testare migliaia di composti chimici su un modello cellulare. I saggi effettuati avrebbero dovuto portare all'identificazione di farmaci con utilità clinica e potenziale efficacia terapeutica. Per fare ciò ci si doveva basare sulla tecnologia del "High Throughput Screening" (esame a tappeto di composti già in fase avanzata di lavorazione) e della chimica combinatoria. High Throughput Screening è la ricerca di composti attivi, mediante sistemi robotizzati, usando come punto di partenza delle grosse librerie costituite da sostanze chimiche (da 1000 a 100.000 o più composti).

Il gruppo finanziato dalla CFF, con il Dr. Alan S. Verkman (UCSF, San Francisco) come coordinatore e con l'attiva partecipazione di due chimici per la sintesi dei composti, Dr. Mark J. Kurth e Michael H. Nantz, (UCSD, San Diego) e di un elettrofisiologo e specialista in colture cellulari, Dr. Luis J.V. Galletta (IGG, Genova), ha presentato i risultati ottenuti dallo screening di 60.000 composti. Sono stati identificati 17 nuovi attivatori che agiscono sulla proteina CFTR nativa a bassa concentrazione (<200 nM). Alcuni di questi composti sono attivi anche sulla mutazione G551D, purtroppo a concentrazioni maggiori. Alcuni dei composti sono anche attivi sulla mutazione dF508, ma soltanto dopo avere forzato l'arrivo della proteina alla membrana plasmatica. Il Dr. Verkman, nella

Indagine automatizzata a tappeto su migliaia di farmaci già disponibili e potenzialmente efficaci sul difetto di base CF

sua introduzione alla sessione di lavoro “Nuovi approcci alla terapia CF”, ha informato la comunità scientifica che il suo laboratorio inizierà immediatamente un nuovo test che potrebbe portare all'identificazione di composti chimici capaci di correggere il difetto di “processamento” (selezione, maturazione e perfezionamento) della proteina con mutazione dF508.

Anche alcune compagnie farmaceutiche hanno intrappreso un approccio di High Throughput Screening finanziato dalla CFF. Ricercatori della Genzyme Corporation hanno comunicato a New Orleans che sono state identificate due famiglie di composti che attivano la dF508 a bassa concentrazione ma non hanno chiarito i meccanismi. La Vertex Pharmaceutical (ex Aurora) ha analizzato 122.000 composti trovando alcune molecole capaci d'aumentare l'attività della dF508, ma non di risolvere il problema principale di “processamento” della proteina. Una nota dolente di molte delle presentazioni di chi lavora su attivatori della CFTR è che, mentre i gruppi di accademici, non solo quelli che hanno usato la tecnica di High Throughput Screening ma anche i gruppi che lavorano con poche molecole alla volta, hanno subito messo a disposizione della comunità scientifica la struttura delle molecole attive da loro identificate, le compagnie farmaceutiche hanno presentato i dati usando sigle, rendendo pertanto impossibile capire di quale tipo di composti si parlasse.

Anche le aziende farmaceutiche si attivano, ma non comunicano per ora quali sostanze utili hanno identificato

L'ultimo giorno del congresso, la CFF ha fatto conoscere il Documento di Consenso che contiene i criteri raccomandati che un composto chimico deve soddisfare per essere considerato un buon candidato per la modulazione del difetto di processamento della proteina CFTR-dF508. Questo documento raccoglie le opinioni di molti dei ricercatori che lavorano su questo argomento e contiene indicazioni utili sulle migliori linee cellulari da usare, sul tipo e numero di saggi da impiegare, sui criteri da considerare per eliminare un composto dalla ricerca.

La proteina CFTR mutata viene sintetizzata dalla cellula ma poi viene scartata e demolita: come recuperarla?

La sfida quindi è ancora aperta: un composto capace di correggere il problema di processamento della mutazione dF508 non è ancora stato identificato. Ma ci stiamo muovendo in un campo molto dinamico, in rapida evoluzione. Siamo quindi in attesa di nuovi e promettenti risultati.

Olga Zegarra-Moran

Lab. Genetica Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova

Fibrosi cistica ed infiammazione

Nel corso del convegno è risultato evidente che moltissimi studi si stanno focalizzando sull'infiammazione delle vie aeree, responsabile del grave danno polmonare che si sviluppa nei pazienti affetti da fibrosi cistica. Il processo infiammatorio continua ad essere considerato sia come evento primario causato dal difetto molecolare responsabile della fibrosi cistica, sia come processo secondario all'infezione da parte di germi che colonizzano in maniera peculiare il paziente con fibrosi cistica, come la *Pseudomonas aeruginosa*. Anche le proposte di terapie per la fibrosi cistica tengono attualmente in grande considerazione vari agenti anti-infiammatori. Si è confermata, tra l'altro, l'attualità della proposta di somministrazione di una molecola anti-infiammatoria che viene considerata carente nei pazienti con fibrosi cistica (interleuchina 10).

Una preziosa molecola antinfiammatoria: Interleukina 10

E' stata presentata una relazione sugli studi clinici riguardanti l'utilizzo di un antibiotico del gruppo dei macrolidi, l'azitromicina, per il trattamento a lungo termine della fibrosi cistica. In tale occasione è stata annunciata l'imminente pubblicazione dei risultati di uno studio clinico sugli effetti dell'azitromicina svoltosi in Inghilterra ed è stata riferita quella recente di uno studio australiano. E' stato presentato inoltre uno studio nordamericano che, come gli altri due menzionati, prevede l'utilizzo dell'azitromicina in pazienti con fibrosi cistica (in totale sono state coinvolte alcune centinaia di pazienti). Quest'antibiotico risulterebbe in grado di ridurre la frequenza di aggravamenti clinici, la necessità dei ricoveri in ospedale e di terapie basate su antibiotici

L'azione antinfiammatoria (e forse altro) più che antibatterica dell'azitromicina

o anti-infiammatori. E' stata descritta un'attenuazione del peggioramento della funzionalità respiratoria nei pazienti trattati. Non sono ancora stati chiaramente dimostrati i meccanismi che a livello molecolare causano tali effetti e molte sono le ipotesi a questo riguardo. Attualmente si considera che l'azitromicina, pur essendo un antibiotico, possa utilizzare meccanismi diversi da quelli battericidi per risultare efficace nel trattamento della fibrosi cistica. Si propongono, infatti, proprietà anti-infiammatorie, inibitorie nei confronti di prodotti batterici, o sostitutive del canale della membrana cellulare che risulta difettoso nella fibrosi cistica. Nella proposta dell'azitromicina come farmaco per la fibrosi cistica si nota lo stato di avanzamento degli studi clinici rispetto a quelli riguardanti i meccanismi molecolari. Tuttavia risulta ancora molto opportuna la pazienza di attendere dati conclusivi provenienti da più centri. Tra l'altro, si sta valutando, com'è d'obbligo, anche l'eventuale comparsa di effetti indesiderati in seguito al trattamento a lungo termine. Inoltre sembra che non tutti i pazienti siano in grado di trarre benefici dall'uso dell'azitromicina. Non sono ancora definiti i meccanismi per cui gli effetti dell'azitromicina possono differire tra un soggetto e l'altro.

Azitromicina: effetti diversi in pazienti diversi

E' risultata di notevole interesse l'applicazione di tecnologie molto sofisticate per studiare l'espressione di numerosissimi geni o proteine. Tali metodi potrebbero permettere l'identificazione di molecole responsabili del processo infiammatorio in fibrosi cistica, la classificazione di pazienti secondo nuovi criteri oppure la valutazione dell'efficacia di potenziali nuovi farmaci.

Si è notato che molti ricercatori hanno preso in considerazione marcatori dell'infiammazione per valutare l'andamento clinico di pazienti con fibrosi cistica o per selezionare preliminarmente dei potenziali nuovi farmaci. E' stata inoltre descritta un'associazione tra i livelli di alcune molecole infiammatorie, la funzionalità polmonare ed il tipo di mutazioni del gene della fibrosi cistica, presenti in alcuni pazienti. In tali valutazioni si è confermata la tendenza a considerare un mediatore dell'infiammazione, chiamato interleuchina 8. I suoi livelli sono in grado di rivelare l'attività di una molecola definita Nuclear Factor -kB (NF-kB) a cui si continua ad attribuire un ruolo molto importante nel processo infiammatorio che si sviluppa nella fibrosi cistica.

**Conoscere meglio, per curarne le anomalie, i meccanismi dell'infiammazione.
2 punti cardine: interleukina 8 e NF-kB**

Complessivamente si è avvertito un grande sforzo nella ricerca delle molecole e delle modalità più opportune per bloccare il processo infiammatorio, che risulta devastante nelle vie aeree dei pazienti con fibrosi cistica. Le molecole candidate a tale terapia non sono utilizzate solo nei laboratori ma alcune di esse sono già arrivate ai pazienti con fibrosi cistica per studi clinici che riscuotono molto interesse a livello internazionale. Tra queste, sono state segnalate un "antagonista del recettore del leucotriene B4", una citochina chiamata "gamma interferone". Tra gli antibiotici cosiddetti macrolidi, l'azitromicina sta emergendo come farmaco potenzialmente antinfiammatorio.

Gamma-interferone, un potenziale e forse potente farmaco antinfiammatorio

Paola Melotti

Laboratorio di Patologia Molecolare, Centro Fibrosi Cistica, Verona

Genetica, screening neonatale e screening di popolazione

Genetica

- E' iniziato un ulteriore studio multicentrico sui geni modificatori della malattia polmonare in fibrosi cistica, coordinato dalle università di Chapel Hill e di Cleveland. I geni modificatori sono geni diversi dal gene della fibrosi cistica che, pur avendo conseguenze cliniche minori rispetto a quest'ultimo, possono influenzare la gravità e la complessità della malattia. Vengono paragonati pazienti omozigoti per la mutazione più frequente, DF508, che abbiano forme estreme o lievi di coinvolgimento respiratorio. Un centinaio di geni candidati verranno analizzati.
- Sempre in termini di geni modificatori, è stata eseguita un'analisi con microarrays su cellule respiratorie epiteliali. La tecnica dei microarray è una tecnologia ad alta capacità di trattamento che permette l'analisi d'e-

I geni modificatori: possono modulare e diversificare la gravità di malattia

spressione di molti geni in maniera simultanea. Nei soggetti con malattia polmonare conclamata erano maggiormente attivati geni coinvolti nella risposta infiammatoria ed immunitaria, meno attivi geni coinvolti nella difesa delle vie aeree o con proprietà antiossidanti.

- Circa 400 pazienti con importante epatopatia correlata alla fibrosi cistica sono stati reclutati per uno studio internazionale che si propone di individuare geni modificatori in grado di facilitare il coinvolgimento del fegato nella malattia.
- Una piccola parte di pazienti potrebbe essere affetta da una forma di malattia che, pur clinicamente identica alla fibrosi cistica, non sarebbe causata da mutazioni all'interno del gene CFTR, il gene classicamente considerato responsabile della malattia, ma da uno o più altri geni.

Solo alcuni CF ammalano di fegato: un gene diverso ma combinazione è responsabile?

Malattie simili a CF ma non dipendenti dal gene CFTR

Screening neonatale

- L'utilizzo dello screening neonatale si sta espandendo: con ottobre è iniziato un programma nazionale in Francia, e presto seguirà tutta la Gran Bretagna. Anche negli Stati Uniti, tradizionalmente ostici nei confronti di questa modalità di diagnosi precoce, lo screening neonatale sta ampliando il proprio bacino d'utenza: attualmente viene eseguito in sette stati, ma presto si uniranno due aree molto popolate come la California e lo stato di New York, giungendo così ad un 20-25% della popolazione nordamericana screenata alla nascita.
- Proprio in California uno studio retrospettivo su campioni di sangue conservati dopo screening di altre malattie ha concluso che mutazioni dalle conseguenze cliniche più lievi (classi IV e V) coincidono con valori più bassi di tripsinogeno immunoreattivo alla nascita (il tripsinogeno immunoreattivo o IRT è il marcatore principale analizzato nello screening neonatale). Studi futuri potrebbero mostrare una correlazione tra valori di IRT e gravità della malattia.
- Gli studi che paragonano in termini di outcome clinico i pazienti diagnosticati alla nascita grazie allo screening neonatale e quelli individuati più tardi per sintomi (che cioè cercano di capire se essere diagnosticati prima dell'insorgenza dei sintomi porti ad un miglior controllo della malattia) sono molto difficili da effettuare correttamente. A tutt'oggi quindi manca ancora un'incontrovertibile dimostrazione dell'efficacia dello screening neonatale in questi termini, soprattutto per quanto riguarda la malattia polmonare. Un'analisi retrospettiva di 17 anni ha suggerito che, anche se i pazienti individuati più tardivamente sembrano spesso mantenere uno stato di salute analogo a chi è stato screenato alla nascita, questo risultato è ottenuto al costo di una maggiore pressione terapeutica nei diagnosticati per sintomi.

Si espande sempre più lo screening neonatale CF

Vantaggi clinici dello screening neonatale

Screening di popolazione

- E' stata riportata l'esperienza quasi decennale del progetto di screening del portatore a cascata di Manchester: partendo dal soggetto malato, l'analisi viene offerta attivamente a tutti i parenti. Buona l'adesione, ma non ci sono stati chiari segnali di contenimento dell'incidenza della malattia.
- Per un periodo analogo, sempre in Gran Bretagna, ad Edimburgo, l'analisi del portatore è stata offerta a tutte le donne in gravidanza. Fino a due anni fa soltanto le coppie costituite da due portatori venivano allertate. L'adesione è stata molto alta, la prevalenza della malattia nell'area è diminuita.
- Lo screening di popolazione si sta diffondendo anche negli Stati Uniti, dove mensilmente vengono eseguiti 60-70.000 analisi genetiche per fibrosi cistica. Appaiono ancora non ottimali le modalità di offerta del test, i cui risultati, in assenza di un'adeguata informazione, possono essere interpretati scorrettamente.

Lo screening di massa dei portatori non sembra ridurre l'incidenza di CF

Forse lo screening selettivo nelle donne gravide può ridurre l'incidenza di CF

Carlo Castellani

Servizio di screening neonatale e consulenza genetica, Centro Fibrosi Cistica, Verona

Trapianto Polmonare

I pazienti con fibrosi cistica (FC) hanno una lunga “storia” di sintomi respiratori prima del trapianto polmonare (TP): le problematiche respiratorie si intrecciano alle altre legate alla malattia fin dalla diagnosi. Il rapporto tra paziente-famiglia ed il team multidisciplinare dedicato alla FC si rinforza e “cresce” nel tempo: si punta all’autonomia del paziente nelle cure e si “costruisce” una alleanza terapeutica sulla base di una reciproca fiducia.

La crisi della decisione al trapianto

G. Kurland di Pittsburgh si sofferma ad analizzare un momento di “crisi” in questo percorso: il momento della riflessione sul cosa c’è da fare quando la malattia polmonare è avanzata e limita fortemente la “qualità di vita”, che è anche il momento della possibile scelta dell’opzione del TP e dell’entrata in campo di un nuovo team, quello del Centro Trapianti. Uno degli aspetti problematici di questa fase è una possibile divergenza nelle opinioni dei due team sugli obiettivi e sulle modalità del trattamento pre- e post-trapianto: ciò può contribuire a creare disorientamento nel paziente e nella sua famiglia. Kurtland esemplifica questa possibile “conflittualità” tra i due team nelle scelte fondamentali sull’antibiotico-terapia nella fase del pre-trapianto. Il team CF conosce bene gli effetti positivi e negativi dell’antibiotico-terapia ed adatta al paziente una strategia antibiotica più “pressante” allo scopo di mantenere stabile la situazione clinica nella fase di attesa del TP. Il team del Centro Trapianti è preoccupato che l’antibiotico-terapia prolungata e frequente favorisca l’emergenza di ceppi batterici multi- o toti-resistenti e contribuisca a danneggiare alcuni organi, come il rene, e perciò raccomanda un uso più oculato degli antibiotici.

Come superare questa ed altre possibili divergenze tra i due team in una fase di malattia carica di “tensione” ed ansia per il paziente, come quella della scelta del TP? Crediamo, come Kurtland, che sia necessario costruire una alleanza, una stretta cooperazione tra i due team, che hanno diverse e specifiche competenze. Ciò si realizza attraverso l’identificazione dei canali e delle modalità comunicative (linea telefonica, relazione clinica, meeting comuni) e di come mantenere una loro continuità, degli obiettivi del trattamento nel pre- e post-trapianto, a partire dalle specificità cliniche della FC (persistenza di germi nelle vie aeree, complicanze metaboliche e renali, peculiarità nella farmacocinetica, rilevanza dei “contenuti” della qualità di vita) e, non meno importante, di un progetto di “ricerca” prospettica sulle implicanze del TP nella FC. L’iniziale esperienza italiana va in questa direzione, favorita dalla concentrazione dei pazienti in pochi Centri Trapianto: su questo aspetto è indispensabile una riflessione comune ed una progettualità futura da far maturare all’interno del Gruppo Italiano Fibrosi Cistica.

Bisogno di maggior comunicazione e condivisione di scelte tra centro CF e centro trapianti

Un “segno” della difficile collaborazione tra Centro FC e Centro Trapianto viene anche dalla constatazione che i contributi scientifici sul TP sono ancora scarsi nei meeting internazionali sulla FC, sia quello nord-americano che quello europeo. Siamo convinti che il Centro FC si debba “appropriare” delle problematiche del post-trapianto: una prima tappa consiste nello stabilire e nel condividere con il Centro Trapianto le modalità dei reciproci interventi. Il congresso ha dedicato al TP uno “short course” (corso breve di formazione) ed una sessione di comunicazioni: probabilmente un po’ poco per una esperienza ancora limitata ma così impegnativa per paziente, famiglia ed operatori sanitari coinvolti. I contributi principali sono stati i seguenti:

- Nell’esperienza del Centro Trapianti di Toronto circa un 20% dei pazienti (16/86) sviluppa diabete entro i primi due mesi dopo il TP, in rapporto al trattamento immunosoppressivo. Considerando che circa un 30% dei pazienti ha necessità di terapia insulinica sia prima che dopo il TP, il trattamento del diabete diventa un aspetto importante nel post-trapianto, carico di implicazioni per il futuro dei pazienti.
- Lo stato nutrizionale (peso, indice di massa corporea) e la densità minerale ossea migliorano dopo il trapianto di fegato (N. 7): questa tendenza, evidenziata presso il Centro FC di Milano, non è confermata nei pazienti sottoposti a TP (N. 5). Questa osservazione è di estremo interesse per un bilancio costi/benefici delle procedure di trapianto e va allargata ad una casistica più numerosa, che si può raggiungere solo con una raccolta di dati multi-centrica.
- L’infezione polmonare cronica da Burkholderia cepacia non rappresenta una controindicazione per il TP da donatori viventi, eseguito a Los Angeles. Si riporta l’esperienza preliminare di impiego in 5 pazienti di un antibiotico per via aerosolica (aztreonam) nel post-trapianto, che sembra efficace almeno nei primi 12 mesi dopo il TP.

Diabete e trapianto

Osteoporosi e trapianto

B. cepacia e trapianto

- Lo stesso gruppo riporta una mortalità perioperatoria simile nei pazienti che necessitano di ventilazione invasiva (con intubazione tracheale) o non invasiva (con maschera naso-facciale) nel periodo immediatamente precedente il TP (N. 10), rispetto agli altri pazienti non ventilati e trapiantati con la stessa modalità (N. 24).

Ventilazione meccanica invasiva e non invasiva pre-trapianto

C. Braggion

Unità di Broncologia, Centro Fibrosi Cistica, Verona

Fisioterapia e Riabilitazione

La partecipazione al congresso di professionalità diverse e provenienti da diversi Paesi ha reso molto interessante questo incontro, in quanto è stato possibile uno scambio di opinioni a largo raggio e il confronto tra "culture" diverse che lavorano nello stesso ambito e con i medesimi obiettivi.

Tra i numerosi interventi relativi alla fisioterapia e riabilitazione in fibrosi cistica, i temi di maggior interesse sono stati a mio avviso i seguenti:

1. fisioterapia e riabilitazione guidate dall'evidenza scientifica
2. razionale delle diverse tecniche di terapia drenante e dell'esercizio fisico
3. ventilazione meccanica non invasiva

1. FISIOTERAPIA E RIABILITAZIONE GUIDATE DALL'EVIDENZA SCIENTIFICA

Comunemente, quando si parla di ricerca scientifica, si pensa prevalentemente a quella medica (clinica o genetica nel nostro caso). Negli ultimi anni sta divenendo sempre più attuale investire energie nella ricerca scientifica anche in discipline che, come la fisioterapia respiratoria, tendono a basare la loro conoscenza e pratica più sui risultati derivati dall'esperienza che su dati oggettivamente misurabili e valutabili. Dare peso scientifico alla pratica quotidiana significa rendere possibile il confronto costruttivo tra le diverse proposte terapeutiche e consente di motivare e dimostrare effettivamente l'efficacia di quanto viene proposto. Tale impegno è necessario anche in considerazione del fatto che la riabilitazione respiratoria è spesso uno degli oneri giornalieri più rilevanti del paziente e dei suoi familiari nella cura della malattia. E' imperativo quindi valutare attentamente l'efficacia di ciascun intervento nel migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita ed essere consapevoli della necessità di investire energie nella strutturazione ed attuazione di trial clinici appropriati.

Valutare scientificamente il bisogno e l'efficacia di fisioterapia

2. RAZIONALE DELLE DIVERSE TECNICHE DI TERAPIA DRENANTE E DELL'ESERCIZIO FISICO

Un tempo il regime fisioterapico per eccellenza per rimuovere le secrezioni bronchiali era il drenaggio posturale con clapping e vibrazioni. Negli anni sono state sviluppate diverse tecniche drenanti (TEF, PEPmask, flutter, drenaggio autogeno, ELTGOL, ...) che si basano su principi di fisiologia e fisiopatologia diversi, pur avendo tutti i medesimi obiettivi: migliorare la clearance delle secrezioni bronchiali, ridurre l'ostruzione delle vie aeree, migliorare l'omogeneità della ventilazione e lo scambio dei gas. Attualmente gli studi disponibili non dimostrano la superiorità di una tecnica drenante rispetto ad un'altra ma è possibile e doveroso modulare l'intervento fisioterapico in base alle caratteristiche peculiari del soggetto, che comprendono: il tipo di patologia polmonare, il grado di malattia, le caratteristiche soggettive e oggettive del paziente (produzione di muco, tosse, rx-torace, funzione polmonare, prestazione fisica, ...) e altri fattori (età, motivazione, dinamiche familiari, stile di vita, ...). Ciò può significare combinare più tecniche per ottenere un programma ottimale che segua criteri di efficacia, efficienza, specificità, fatica, aderenza, indipendenza, semplicità. La strategia di trattamento inoltre deve includere l'utilizzo o meno degli aerosol medicati per ottimizzare gli effetti del trattamento.

Egual efficacia tra diverse tecniche ma necessità di adattarle al singolo paziente

Diversi lavori cercano poi di spiegare come l'esercizio fisico possa migliorare la clearance (cioè la rimozione) delle secrezioni bronchiali, oltre che la performance fisica e l'immagine che il paziente ha di sé, proponendo così l'attività fisica organizzata come parte integrante degli interventi di terapia disostruente.

Importanza dell'esercizio fisico

3. VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA

Da diversi anni si sta facendo più frequente il ricorso a strumenti meccanici non invasivi che riducano il lavoro sostenuto dai muscoli respiratori e che migliorino la ventilazione polmonare, specie in concomitanza di riacutizzazioni infettive importanti, che stressano in modo particolare le forze e le riserve respiratorie del paziente. Tali strumenti sono entrati a far parte della pratica quotidiana ospedaliera anche in ragione del percorso legato al trapianto polmonare. L'interesse per il fisioterapista in tale strumento non deriva solo dal poter favorire una miglior ventilazione alveolare e quindi un miglior scambio dei gas, ma suscita interesse anche nell'ambito del training fisico e della terapia drenante. Diversi studi, infatti, si stanno sviluppando attorno alla possibilità di utilizzare la ventilazione non invasiva per facilitare l'allenamento di tipo aerobico e/o la clearance del muco bronchiale.

Ventilazione meccanica non invasiva come tecnica di disostruzione bronchiale e di riabilitazione respiromotoria

In definitiva, ciò che si respira come esigenza primaria a livello internazionale è la necessità di favorire sempre più lo sviluppo di una fisioterapia e riabilitazione respiratoria basata su precisi fondamenti fisiologici e fisiopatologici e che sia comprovata da evidenze scientifiche e che soprattutto possa rispondere concretamente e con competenza alle esigenze vecchie e nuove di chi è il "protagonista" del nostro lavoro: la persona con fibrosi cistica.

Giulia Placidi

Unità di Broncologia, Servizio Fisioterapia, Centro Fibrosi Cistica, Verona

I PIONIERI DELLA FIBROSI CISTICA



Paul Artom Di Sant'Agnesse

Paul Artom Di Sant'Agnesse era un medico italiano che emigrò negli Stati Uniti d'America nel 1938, ai tempi delle leggi razziali. Egli fu professore universitario presso l'Università di New York e poi Direttore di un settore clinico presso l'NIH (National Institute of Health) di Bethesda.

A lui si deve la scoperta dell'anomalia sudorale nella fibrosi cistica. Fu nella torrida estate del 1952 che a New York morirono molti bambini con fibrosi cistica. Di Sant'Agnesse intuì che un tale evento poteva dipendere da una eccessiva perdita di sale con il sudore. L'intuizione fu confermata da adeguati studi: nacque così il **test del sudore**, che dopo quegli anni consentì la diagnosi di fibrosi cistica in un numero molto grande di pazienti, anche in coloro che non avevano sintomi conclamati peculiari della malattia.

RUBRICA DEI LABORATORI ITALIANI DEDICATI ALLA RICERCA PER LA FIBROSI CISTICA

Con questo numero del Notiziario iniziamo una rassegna molto succinta sui laboratori italiani che, in varia misura, sono coinvolti nella ricerca per la fibrosi cistica. Questa volta presentiamo il

LABORATORIO DI GENETICA MOLECOLARE DELL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

Il gruppo di Ricerca diretto dal Dr Luis Galletta presso il Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto G. Gaslini di Genova si occupa da anni dello studio funzionale della proteina che è alterata nei pazienti con fibrosi cistica (FC). In particolare, negli ultimi anni il Gruppo si è concentrato sull'identificazione di nuove sostanze che possano correggere il difetto funzionale di base nella FC (vedere a pag. 8). Grazie alla collaborazione con il laboratorio del prof. Alan Verkman dell'Università di California in San Francisco, sono stati scoperti vari composti chimici che mostrano un'attività molto potente su cellule coltivate in vitro. Il progetto si basa su:

- analisi primaria, effettuata negli USA, di svariate decine di migliaia di composti già noti, utilizzando apparecchiature robotizzate (alto livello di automazione) allo scopo di identificare sostanze chimiche attive;



La strumentazione utilizzata per valutare l'effetto di nuove sostanze su cellule che esprimono la proteina CFTR con mutazioni FC.

- studio più dettagliato, svolto presso il laboratorio del Gaslini, per identificare i composti più potenti e specifici.

La ricerca è in questo momento concentrata particolarmente sulla correzione della mutazione deltaF508, la più frequente tra i pazienti FC. Il laboratorio è anche impegnato come Partner in un progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione ("microcromosomi" vedere Notiziario n. 3 pag. 6).



Il Gruppo di ricercatori del laboratorio di Genetica Molecolare del Gaslini che si dedicano alla ricerca sulla fibrosi cistica.

Da sinistra a destra:
Emanuela Caci,
Olga Zegarra-Moran,
Chiara Folli,
Luis Galletta (Direttore),
Alessandro Taddei,
Nicoletta Pedemonte

I PRESIDENTI

Nella foto, il Presidente della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (Vittoriano Faganelli) a sinistra e il neo-eletto Presidente dell'Associazione Veneta per la Lotta alla Fibrosi Cistica (Sergio Ricciardi) a destra, in un recente incontro. Il Presidente dell'Associazione Veneta, cui questo Notiziario formula vivissimi auguri, entrerà a far parte di diritto del Consiglio di Amministrazione della Fondazione. E' allo studio un piano di collaborazione tra Fondazione e Associazione verso obiettivi comuni.



fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Presidente Vittoriano Faganelli
Vicepresidente Carlo Delaini
Consiglieri Luigi Bozzini
Giuseppe Ferrari
Matteo Marzotto
Gianni Mastella
Sergio Ricciardi
Alessandro Riello
Michele Romano
Luciano Vettore

COMITATO DI CONSULENZA SCIENTIFICA

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

Direttore Scientifico Gianni Mastella

SERVIZI DELLA FONDAZIONE

Segreteria generale Emanuela Capri
Revisore dei Conti Donato Bragantini
Tesoriere Enzo Fabietti
Segretariato per la Comunicazione
Tecla Zarantonello
Segretariato Attività Promozionali
Piero Armani
Comitato Marketing Sociale
Luca Capelli

Presidenza e Segreteria:

Tel. 045 8073438 - Fax 045 8073568
cell. 348 2735532
E-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it
Segretariato Comunicazione e Comitato Marketing:
Tel. 045 8073599-3598

Direzione Scientifica :

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

Segretariato Attività Promozionali:

Tel. 045 8073604-3605 - Fax 045 8073568

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

La nostra Frontiera: *contribuire a debellare la fibrosi cistica promuovendo una ricerca scientifica qualificata.*

Abbiamo un Piano: *aiutateci a realizzarlo!*

I Programmi della Fondazione nel 2003 a sostegno di Ricerca e Fondazione, richiedono ingenti risorse

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

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)