Bollettino quadrimestrale della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 2, DCB VERONA

# Notiziario FFC

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

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

**N. 9 AGOSTO 2004**

18-24 Ottobre 2004

## 2ª Settimana della Ricerca Italiana per la Fibrosi Cistica

## 2ª CONVENTION D'AUTUNNO
### dei Ricercatori italiani per la fibrosi cistica

**Verona, Centro "G. Marani" 19-20 Novembre 2004**

## Appuntamenti 2° semestre 2004

14-17 ottobre **St Louis (USA)**
18° Conferenza Nordamericana sulla Fibrosi Cistica (info@cff.org)

18-24 Ottobre **(Italia)**
Settimana della Ricerca Italiana per la Fibrosi Cistica fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

28-30 Ottobre **Palermo**
10° Congresso Nazionale del Gruppo Italiano CF (fibrosicistica2004@servizitalia.net)

19-20 Novembre **Verona**
IIª Convention dei Ricercatori Italiani CF (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

25-27 Novembre **Ferrara**
Seminario *Sirmione 15*: "Paternalismo o partnership nell'assistenza al bambino con malattia cronica? " (fondazione.ricercafc@azosp.vr.it)

## In questo numero

II Settimana della Ricerca Italiana CF . . . . . .pag. 2
Perché sosteniamo la ricerca per la fibrosi cistica . . . . . .pag. 2
L'intesa Fondazione/Lega Italiana Fibrosi Cistica . . . . . .pag. 3
Selezionati i progetti di ricerca CF 2004 . . . . . .pag. 6
Adottare un progetto . . . . . .pag. 10
I progetti del 2002: stato di avanzamento . . . . . .pag. 11
Reports dal 2° Seminario di Primavera (2004) . . . . . .pag. 14
Birmingham 27° Congresso Europeo Fibrosi Cistica . . . . . .pag. 22
Notizie dalla letteratura scientifica . . . . . .pag. 28
Congresso Nazionale FC di Palermo . . . . . .pag. 30
Deliberazioni del C.d.A. della Fondazione . . . . . .pag. 31

IN CASO DI MANCATO RECAPITO RESTITUIRE ALL'UFFICIO DI VERONA CMP - DETENTORE DEL CONTO, PER LA RESTITUZIONE AL MITTENTE, PREVIO PAGAMENTO RESI

# IIª Settimana della Ricerca Italiana per la Fibrosi Cistica

18-24 Ottobre 2004

Dopo l'esperienza, sostanzialmente positiva, della Ia Settimana, svoltasi nell'ottobre 2003, ci stiamo ora preparando alla IIa Settimana della Ricerca Italiana CF. Essa sarà finalizzata anche quest'anno alla sensibilizzazione della popolazione ed alla raccolta fondi per finanziare i progetti di ricerca selezionati tra quelli pervenuti tramite bando di concorso pubblico. E' previsto un programma di comunicazione basato su una campagna di spot e di interventi mirati sulle principali reti televisive italiane, su spot radio, su articoli nei maggiori periodici e quotidiani, su manifesti e locandine nelle principali piazze e nelle reti autostradali. Il programma di raccolta fondi prevede la realizzazione di eventi in varie località, l'attivazione di donazioni con varie modalità, chioschi di vendita fiori o gadget, concerti, spettacoli, cene, coinvolgimento di scuole ed altre iniziative creative elaborate da gruppi di sostegno e delegazioni della Fondazione. Inoltre si darà larga promozione alla campagna "Adotta un progetto", di cui riferiamo più oltre in questo Notiziario.

## NECESSITANO VOLONTARI

C'è bisogno per tutto questo che parecchie persone si propongano per una collaborazione attiva, realizzando iniziative spontanee o collegandosi con la Fondazione o le sue Delegazioni o le Associazioni della lega Italiana CF.
Per contattare la Fondazione:
tel. 045 807 3438/ 045 807 3599/ 045 807 3604,
e-mail fondazione.ricercafc@azosp.vr.it.
I recapiti delle Delegazioni della Fondazione si trovano in ultima pagina o sul sito www.fibrosicisticaricerca.it

# Perchè sosteniamo la Ricerca FC

Quando nacque la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, nel gennaio 1997, c'era un'idea guida che ispirava il gruppo di persone che dettero vita a questa iniziativa. L'Italia era la nazione che aveva sviluppato in Europa la migliore organizzazione per l'assistenza ai malati di fibrosi cistica, grazie anche ad una specifica legge (legge 548/93) che le altre nazioni ci invidiavano, e si era da tempo attrezzata, tra i primi nel mondo, per attuare la diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale di massa. I risultati sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei malati non tardarono a manifestarsi. Nel frattempo erano sorte in tutte le regioni italiane interessanti inziative di volontariato (le Associazioni regionali per la lotta alla fibrosi cistica), che contribuivano a sensibilizzare la popolazione su questo problema e a raccogliere fondi per sostenere le attività dei Centri di cura e in piccola parte per supportare qualche isolata iniziativa di ricerca clinica. Inoltre è attivo in Italia da molti anni un Gruppo di Lavoro per la Fibrosi Cistica, costituito in prevalenza da medici ed altri operatori sanitari dei Centri di cura, con l'integrazione di alcuni laboratoristi, specie dell'ambito microbiologico e della diagnostica genetica, impegnato soprattutto nell'ambito della formazione e dell'aggiornamento tecnico-scientifico.
Tutto questo non poteva non rappresentare anche una eccezionale opportunità per contribuire a sviluppare nuove conoscenze per aggredire la malattia in maniera più radicale, dato che disponevamo ancora, e disponiamo tuttora, solo di cure sintomatiche, efficaci si ma non risolutive sul lungo termine. In Italia, inoltre, avevamo certamente ed abbiamo tuttora forti potenzialità nel campo della ricerca scientifica: gruppi di ricercatori e laboratori molto

qualificati, dotati di tecnologie di ricerca assai avanzate, orientate peraltro ad altri ambiti della medicina che riscuotevano maggiore interesse presso le autorità preposte alla politica della ricerca e presso l'opinione pubblica.

Tuttavia va riconosciuto che questo ampio spettro di potenzialità ha operato su un piano di grande frammentarietà, raramente aggregato intorno a progetti cooperativi di grande respiro, ed in sostanziale carenza di supporti da parte dello Stato. Le stesse iniziative di volontariato erano e sono disperse e isolate, senza un disegno comune, e le risorse economiche che esse riuscivano a mettere insieme correvano il rischio di disperdersi in tanti rivoli senza una finalità strategica.

La Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica ha proposto una grande sfida: riuscire ad individuare obiettivi comuni e rilevanti di ricerca ed orientare su questi la maggior parte delle risorse umane ed economiche disponibili in Italia per questo scopo. Per raggiungere questo obiettivo ci siamo mossi in tre direzioni: 1. offrire ai ricercatori italiani una prospettiva di finanziamento di progetti qualificati, possibilmente basati su collaborazioni multicentriche, da selezionare sulla base di un confronto competitivo, con la consulenza di esperti internazionali; 2. coinvolgere le Associazioni regionali CF attraverso la Lega Italiana Fibrosi Cistica per la raccolta di fondi finalizzati a tali progetti; 3. coinvolgere privati cittadini e Aziende nel sostenere i progetti attraverso donazioni e "adozioni" (vedere oltre).

La risposta c'è stata: i ricercatori hanno messo a disposizione competenze finora applicate in altri settori della ricerca biomedica, concorrendo all'assegnazione di finanziamenti per progetti mediamente di alta qualità (dal 2002 al 2004 sono pervenuti 79 progetti, di cui 36 selezionati e finanziati) ; la Lega ha stipulato una intesa con la Fondazione, finalizzata a mettere in comune risorse per la ricerca; molte persone si son fatte carico di sostenere la ricerca attraverso piccole e grandi donazioni; gruppi e Delegazioni della Fondazione si sono associate in un fervore di iniziative che stanno crescendo giorno per giorno.

Nelle prospettive di medio-lungo termine, sembra ragionevole preparare l'idea di un laboratorio o centro italiano completamente dedicato alla ricerca CF (di base e clinica), che possa mettere insieme ricercatori di provata qualità e tecnologie di livello, per attuare e coordinare progetti che coinvolgano un'ampia rete di competenze e di iniziative orientate a dare risposte nuove ai molti problemi irrisolti di questa malattia.

# Intesa tra Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e Lega italiana Fibrosi Cistica

*Riportiamo integralmente il testo dell'intesa stipulata recentemente tra Fondazione e Lega, dopo un primo anno di limitata sperimentazione. L'intesa è stata approvata dal Consiglio di Amministrazione della Fondazione e dal Direttivo della Lega.*

## LE RAGIONI DI UNA INTESA

Entrambe le Organizzazioni perseguono il fine ultimo comune di giovare alla causa di salute dei malati di fibrosi cistica di oggi e di domani e delle loro famiglie.
Entrambe le Organizzazioni ritengono di estrema importanza per tale fine ultimo, la promozione e il sostegno alla ricerca scientifica e l'implementazione nella pratica clinica delle nuove conoscenze derivanti dalla ricerca.
Il perseguire questo intento richiede un consistente reclutamento di risorse umane, tecniche, economiche.
Tale reclutamento si gioca su un "mercato" relativamente contenuto e pertanto non utilizzabile oltre un certo limite. In tale contesto limitato, senza un quadro d'intese tra i "reclutatori", l'eventuale competizione per il reclutamento può generare confusione tra i "fornitori" di risorse e in ultima analisi può neutralizzare la possibilità di acquisizione delle stesse.

Entrambe le Organizzazioni orientano alcune azioni a target organizzativi che tra loro interagiscono e si sovrappongono:
Il gruppo di lavoro Italiano Fibrosi Cistica (GIFC);
I Centri Regionali di cura della FC con i relativi laboratori di ricerca;
Gruppi di ricercatori orientati alla FC.

Il posizionamento di Fondazione e Lega nei confronti di tali targets non può essere di tipo competitivo, ma deve essere di tipo collaborativo e integrato.

Le Associazioni Regionali, che costituiscono la base organizzativa coordinata dalla lega, rappresentano il tramite naturale per la sensibilizzazione della popolazione e per la raccolta di risorse economiche necessarie agli intenti sopra enunciati.
La Fondazione, per le competenze scientifiche che possiede o che coagula intorno a sé, rappresenta il tramite naturale per promuovere, individuare e supportare iniziative di ricerca, mirate alla FC.

## LA DISTINZIONE DEGLI SCOPI SPECIFICI DELLE DUE ORGANIZZAZIONI

### La Fondazione per la ricerca FC - ONLUS intende:

Contribuire a sviluppare nuove conoscenze scientifiche sulla fibrosi cistica (e implementarle nella pratica clinica), orientate a cure innovative e possibilmente risolutive della malattia, attraverso la ricerca;
Attuare tale sviluppo attraverso il supporto a progetti di ricerca innovativi e selezionati su base competitiva e attraverso autonome e dirette iniziative di ricerca;
Valorizzare al massimo le potenzialità scientifiche esistenti in Italia, orientandole sinergicamente alla fibrosi cistica;
Sostenere la formazione di giovani ricercatori per preparare un terreno di competenze utili a iniziative future di ricerca, specie di tipo clinico, e a iniziative d'implementazione clinica delle acquisizioni scientifiche;
Contribuire a produrre aggiornamento e informazione diffusa sulla fibrosi cistica;

### La Lega Italiana Fibrosi Cistica - ONLUS intende:

Rappresentare e tutelare le associazioni regionali e i loro associati;
Contribuire alla promozione e al sostegno della ricerca FC;
Stimolare e contribuire al miglioramento dell'assistenza medica ai malati a ogni livello, ospedaliero e territoriale;
Sostenere l'education dei malati e delle famiglie, nelle conoscenze sulla malattia e nella gestione delle cure;
Contribuire al miglioramento della qualità di vita dei malati, inclusivo tra l'altro di un loro adeguato inserimento sociale, scolastico e lavorativo.
Contribuire a produrre informazione diffusa sulla fibrosi cistica;

## PUNTI DI INTESA

### Riconoscimento reciproco delle specificità

Le due organizzazioni riconoscono e valorizzano reciprocamente le rispettive specificità:

Sul piano della promozione e del sostegno alla ricerca scientifica viene riconosciuto alla Fondazione FC un ruolo strategico peculiare, che la definisce come "Agenzia per la ricerca FC in Italia", di cui la Lega italiana FC ha scelto di avvalersi per individuare le sue iniziative di sostegno alla ricerca sia in Italia che all'estero.
Sul piano dell'assistenza e tutela dei malati FC viene riconosciuto alla Lega e quindi alle Associazioni regionali che ne fanno parte, un ruolo strategico peculiare che la definisce come "Agenzia per la rappresentanza, tutela e assistenza dei malati FC" con il compito di individuare, promuovere e supportare qualsivoglia

iniziativa mirata al miglioramento delle cure e dell'assistenza dei malati FC e al loro inserimento sociale, scolastico, lavorativo .

### Comunicazione istituzionale verso l'esterno

In ogni modalità di comunicazione a qualsiasi livello e con qualsiasi mezzo (dépliant, manifesti, spot TV, interviste), verrà evidenziato e fatto un riferimento incrociato delle due Organizzazioni di pari impatto funzionale ed estetico.
In tutte le manifestazioni organizzate dalla Lega e sue Associazioni e dalla Fondazione e sue Delegazioni, il materiale comunicativo porterà con pari enfasi di evidenza entrambi i marchi.

### Creazione di una "stanza di regia comune"

Lega e Fondazione danno vita ad una attività paritetica di regia strategica e organizzativa delle principali attività reciproche, per:

valorizzare le sinergie;
le proprie risorse umane e di competenza;
evitare involontarie e dannose sovrapposizioni nei rapporti coi media, con gli sponsor, con le sedi geografiche di azione;
evitare conflitti di calendario eventi;
.... ecc.

### I principi guida della "stanza di regia " sono:

Messa a fattor comune di informazioni;
Condivisione dei programmi/progetti;
Coordinazione;
Aiuto reciproco;
Lealtà;
Mobilitazione solidale reciproca;
Ripartizione dei fondi raccolti con qualsiasi iniziativa (locale o nazionale, autonoma o congiunta) dalle due organizzazioni (secondo modalità e priorità definite, anno per anno, dai componenti la "stanza di regia comune").

## OPPORTUNITÀ DI INGRESSO NEL PORTALE LEGA O COMBINAZIONE DI DUE SITI WEB

La Fondazione è invitata a fruire gratuitamente dell' opportunità dell'utilizzo del portale della Lega www.fibrosicistica.it in termini non solo di spazio, ma anche di supporto tecnico professionale per il caricamento ed editing dei contenuti, per i link utili e per tutti gli aggiornamenti. Questo dovrebbe generare autorevolezza di immagine e traffico mirato maggiore al portale unico grande punto di riferimento per la FC italiana, di Lega, Fondazione e GIFC. Tuttavia sarà considerata anche l'opportunità di una adeguata integrazione tra il portale della Lega e il sito web della Fondazione www.fibrosicisticaricerca.it

## AUTONOMIA DELLE DUE ORGANIZZAZIONI

Lega e Fondazione, nel rispetto degli specifici scopi, agiranno congiuntamente al fine di cogliere a pieno ogni opportunità. La Lega lascerà alla Fondazione le iniziative preminenti di contatto/promozione con le comunità della ricerca scientifica italiana, mentre la gestione delle iniziative, preventivamente concordate, che coinvolgono le Associazioni Regionali aderenti alla Lega, resteranno prevalentemente di competenza della Lega stessa e quelle che coinvolgono le delegazioni ed i gruppi di sostegno della Fondazione, prevalentemente di competenza della Fondazione.
In ogni caso la stanza di regia comune potrà, di volta in volta, serenamente attribuire compiti e responsabilità ai due attori, separatamente o congiuntamente, secondo necessità e in ossequio ai principi guida della stessa stanza di regia comune.

## CONSULTAZIONE CONGIUNTA

Lega e Fondazione attueranno nella stanza di regia comune, con forme e periodicità da definire, libera consultazione sui reciproci programmi operativi e sulla destinazione e ripartizione dei fondi di ricerca e assistenza raccolti attraverso le iniziative organizzate sia in comune che separatamente.
Le parti convengono sulla necessità di inserire nei rispettivi organi di gestione una propria rappresentanza, assumendo peraltro che il rappresentante della Lega in seno al Consiglio di Amministrazione della Fondazione sarà il Presidente dell'Associazione Veneta FC( Associazione facente parte della Lega), già componente di diritto del Consiglio stesso,

## TEMPI E CONDIZIONI DI ATTUAZIONE DELL'INTESA.

Il protocollo d'intesa, che avrà validità di due anni, ulteriormente prorogabili salvo disdetta delle parti, dovrà essere approvato rispettivamente dal consiglio di amministrazione della Fondazione e dal consiglio direttivo della Lega e dall'Assemblea dei soci della Lega.
Il regolamento attuativo relativo alla "stanza di regia comune" (componenti, compiti, modalità operative ecc.) e a quant'altro presente in questo protocollo, dovrà essere definito e approvato dalle due organizzazioni entro SEI mesi dalla data di approvazione del Consiglio di amministrazione della Fondazione e del Consiglio direttivo della Lega, pena la decadenza del protocollo d'intesa stesso.

Tuttavia si concorda di procedere con gradualità nell'applicazione del presente protocollo, affidando al primo anno la sperimentazione dell'intesa, basata sulle iniziative che verranno organizzate in comune per la Settimana della Ricerca Italiana CF, che si svolgerà dal 18 al 24 ottobre 2004 e per la quale la Fondazione ha già presentato alla Lega un suo piano di massima, e su un'iniziativa proposta dalla Lega, individuata nella Stanza di regia. Questa sperimentazione limitata servirà a testare l'effettiva capacità dei due attori di integrarsi nella comunicazione e nella raccolta fondi e permetterà quindi di prendere decisioni adeguate per il seguito del 2° anno.

# I progetti di ricerca selezionati e finanziati dalla Fondazione nel 2004

A seguito del bando emanato dalla Fondazione Ricerca CF il 19.12.03, sono pervenuti 35 progetti, per i quali è stato ultimato a fine giugno l'iter selettivo, che includeva: valutazione preliminare del Comitato Scientifico della Fondazione, valutazione di esperti internazionali (almeno 2 per progetto), proposta di selezione definitiva da parte del Comitato Scientifico, approvazione e assegnazione dei finanziamenti da parte del Consiglio di Amministrazione della Fondazione. Hanno collaborato alla selezione complessivamente 52 referees.
I 35 progetti pervenuti, in prevalenza multicentrici, erano così suddivisi per grandi tematiche di ricerca: Fisiopatologia e nuove terapie molecolari 5 progetti, Genetica 8 progetti, Microbiologia e infezione 9 progetti, Infiammazione 8 progetti, Ricerca clinica 3 progetti, Epidemiologia 2 progetti. L'insieme dei progetti ha coinvolto 249 ricercatori inseriti in 68 gruppi di ricerca, attivi in 13 regioni italiane: Abruzzo 1 gruppo, Campania 6, Emilia Romagna 2, Friuli VG 5, Lazio 10,

Il Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione nella seduta del 24 Giugno 2004 (da sin., L. Luzzatto, la segretaria G. Cadoni, il Presidente A.Cao, G. Berton, il Direttore Scientifico G. Mastella, R. Buzzetti.

Liguria 9, Lombardia 8, Marche 1, Piemonte 1, Sardegna 1, Sicilia 6, Toscana 4, Veneto 14.
Sono stati selezionati, per un finanziamento complessivo di euro 500.000 (purtroppo con contributo parziale, data la limitatezza delle risorse disponibili), 19 progetti: 12 con carattere di studio preliminare della durata di un anno (eventualmente ripresentabili come progetti definitivi con il bando del 2005), 2 come studi completi di 1 anno e 5 come studi completi della durata di 2 anni. Vi sono coinvolti 30 gruppi di ricerca (con 141 ricercatori complessivamente), appartenenti a 10 regioni: Abruzzo 1, Campania 3, Emilia Romagna 2, Lazio 4, Liguria 2, Lombardia 5, Piemonte 1, Sardegna 1, Toscana 1, Veneto 10. I progetti sono suddivisi in 6 aree di ricerca: 1. Fisiopatologia CFTR e nuove terapie molecolari (4 progetti); 2. Genetica (4 progetti); 3. Microbiologia e infezione (3 progetti); 4. Infiammazione (5 progetti); 5. Ricerca clinica (1 progetto); 6. Epidemiologia (2 progetti)

Di seguito l'elenco dei progetti approvati e finanziati.

## Area 1. FISIOPATOLOGIA CFTR E NUOVE TERAPIE MOLECOLARI

### Progetto # 1/2004 (Adottabile)

**Dissection of folding/defolding processes in CFTR and ΔF508 - CFTR cells. Use of disarmed toxins to target chaperones and assist refolding and expression of AF508 - CFTR.**
*Dissezione di processi di conformazione della proteina CFTR in cellule CFTR normali e con mutazione ΔF508. Uso di tossine disarmate per colpire le molecole "chaperones" ed assistere la conformazione e l'espressione di DF508-CFTR.*
Resp. *M. Colombatti* (Istituto di Immunopatologia, Università di VR).
Durata 1 anno. Finanziamento € 18.000

***Obiettivo:*** *approfondire la conoscenza dei processi che interessano la maturazione della proteina CFTR prodotta dal gene CFTR, per individuare potenziali farmaci che siano in grado di impedire la rimozione della proteina difettosa nella fibrosi cistica, a causa della più comune mutazione del gene, denominata DF 508.*

### Progetto # 2/2004 (Adottabile)

**Chemoreceptor mechanism in CFTR - expressing cells: molecular bases and role in control of secretion.**
*Meccanismi di regolazione del canale CFTR e dei fenomeni secretori ad esso correlati.*
Resp. *F. Osculati* (Dipartimento di Scienze Morfologico Biomediche, Università di Verona).
Durata 1 anno. Finanziamento € 15.000

**Obiettivo:** *testare l'ipotesi che le cellule bronchiali dispongano di speciali recettori chimici (tipo quelli gustativi della bocca) e che questi siano in qualche modo collegati alla proteina canale CFTR nel regolare o sregolare le secrezioni bronchiali*

### Progetto # 3/2004 (Adottabile)

**Natural and synthetic amino acids as chemical chaperones to promote CFTR folding.**
*Aminoacidi naturali e sintetice nel ruolo di "Chaperones" (accompagnatori) per promuovere la conformazione-maturazione della proteina CFTR.*
Resp. *B.M. Rotoli* (Dip. Di Medicina Sperimentale, Università di Parma).
Durata 2 anni. Finanziamento € 28.000

***Obiettivo:*** *testare l'ipotesi che alcuni aminoacidi naturali e sintetici possano favorire la maturazione-conformazione della proteina CFTR, compromessa nella fibrosi cistica, ed aiutarla a raggiungere la membrana cellulare, sede normale della sua azione.*

### Progetto # 4/2004 (Adottabile)

**Role of Adenovirus Receptors in the activation of Mitogen-Activated Protein Kinase pathways and Nuclear Factor - kB in human airways epithelial cells.**
*Ruolo dei recettori di Adenovirus nell'attivazione dei percorsi della protein-chinasi attivata da mitogeni e del fattore nucleare -kB nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie umane.*
Resp. *A. Tamanini* (Laboratorio di Patologia Molecolare, Centro Fibrosi Cistica - Verona).
Durata 1 anno. Finanziamento € 15.000

***Obiettivo:*** *comprendere come l'Adenovirus, un virus da lungo tempo candidato a fungere da vettore terapeutico del gene CFTR (terapia genica)si lega alle cellule respiratorie e mette in moto risposte infiammatorie indesiderate. Questo dell'infiammazione è stato infatti sinora il principale limite dell'impiego di questo vettore per la terapia genica.*

## Area 2. GENETICA

### Progetto # 5/2004 (Adottabile)

**Screening of CFTR gene rearrangements in Italian CF patients.**
*Screening delle mutazioni di riarrangiamento genomico CFTR in pazienti CF italiani.*
Resp. *G. Castaldo* (Università Federico II - Napoli). *Partners: C. Castellani* (Centro Fibrosi Cistica, Verona); C. Bombieri (Biologia e Genetica, Università di Verona); *F. Sangiuolo* (Dip. Biopatologia e Diagnostica per immagini, Univ Tor Vergata, Roma).
Durata 2 anni. Finanziamento € 45.000.

***Obiettivo:*** *individuare quanto diffuse siano nella popolazione italiana speciali mutazioni, non riconoscibili con i comuni test genetici e caratterizzate da ampie mutilazioni di DNA.*

### Progetto # 6/2004 (Adottabile)

**Do hyperoxaluric - hypocitraturic calcium renal stone formers represent a new cystic-fibrosis related disorder?**
*Le persone con iperossaluria e ipocitraturia che formano calcoli renali calcarei rappresentano un nuovo disordine correlato alla Fibrosi Cistica?*
Resp. *A. Lupo* (Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche - Università di Verona); Partner: *P. F. Pignatti* (Dip. Biologia e Genetica, Università di Verona).
Durata 1 anno. Finanziamento € 18.000

***Obiettivo:*** *poiché nei malati di fibrosi cistica esiste una tendenza a*

*formare particolari calcoli renali, si vuol vedere se persone senza apprente fibrosi cistica ma con tendenza a formare calcoli in presenza di eliminazione eccessiva di ossalati e scarsa di citrati non possano avere una forma mite e atipica della malattia. Si cercano infatti in questi malati particolari mutazioni del gene CFTR.*

## Progetto # 8/2004 (Adottabile)

**Cystic Fibrosis: characterization of the unknown mutations in Italian patients and assessment of their pathogenic role.**
*Fibrosi cistica: caratterizzazione delle mutazioni sconosciute in pazienti CF italiani e valutazione del loro ruolo patogenetico.*
Resp. *M. C. Rosatelli* (Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie - Università di Cagliari). Partners: *F. Bricarelli Dagna* (Lab. Genetica, Osp. Galliera, Genova); *A. Ionizzato* (Lab Patologia Molecolare, Centro Fibrosi Cistica, Verona); *M. Seia* (Lab. Genetica Istit. Clinici Perfezionamento, Milano).
Durata 1 anno. Finanziamento € 25.000

***Obiettivo:*** *definire con tecniche molteplici in ampio studio collaborativo le mutazioni di soggetti con fibrosi cistica non riconosciute con le indagini genetiche correnti*

## Progetto # 9/2004 (Adottabile)

**Selection and functional characterization of CFTR intronic sequence variations potentially causing atypical forms of Cystic Fibrosis: modulation of CFTR alternative splicing?**
*Selezione e caratterizzazione funzionale delle variazioni di sequenza intronica CFTR potenzialmente responsabili di forme atipiche di fibrosi cistica: modulazione dello splicing alternativo di CFTR*
Resp. *R. Strom* (Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia Università La Sapienza - Roma). Partners: *S Quattrucci* (Centro Fibrosi Cistica , Università La Sapienza, Roma); *F. Mazzilli* (Dip. Fisiopatologia Medica, Università La Sapienza, Roma).
Durata 1 anno. Finanziamento € 25.000
***Obiettivo:*** *valutare la possibile responsabilità di mutazioni presenti nella parte non codificante del gene CFTR nel causare forme atipiche di fibrosi cistica e utilizzare questo dato per le diagnosi dubbie nelle quali non si siano trovate mutazioni con le indagini genetiche correnti.*

## Progetto # 10/2004 (Adottabile)

**Genome-wide identification of target genes for the design of non-conventional antibiotics against cystic fibrosis - related pathogens.**
Identificazione su tutto il genoma di un target di geni per disegnare antibiotici non convenzionali contro i patogeni correlati alla fibrosi cistica.
*G. Bertoni* (Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie-Università di Milano).
Durata 2 anni. Finanziamento € 45.000

***Obiettivo:*** *identificare con tecnologie sofisticate i geni essenziali per la crescita di Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia cepacia, i due batteri più critici per l'infezione polmonare in fibrosi cistica, e preparare sulla base di questi studi delle sostanze capaci di interferire su tali geni.*

## Progetto # 11/2004 (Adottabile)

**Evaluation of the pathogenicity of environmental and clinical isolates of Burkholderia cepacia complex alone and in the presence of Pseudomonas aeruginosa.**
*Valutazione della patogenicità di ceppi ambientali e clinici di Burkholderia cepacia complex isolati ed in presenza di Ps. aeruginosa.*
Resp. *A. Bevivino* (ENEA, Casaccia, Roma). Partners: *F. Ascenzioni* (Dip. Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università La Sapienza, Roma); *A. Bragonzi* (Institute Experimental Treatment of Cystic Fibrosis, Osp. S. Raffaele, Milano).
Durata 1 anno. Finanziamento € 30.000

***Obiettivo:*** *comparare le caratteristiche di patogenicità e virulenza dei ceppi di Burkholderia cepacia isolati dall'ambiente (terreni,piante etc.)rispetto a quelli isolati da pazienti con fibrosi cistica e valutare il loro comportamento in presenza o meno di Pseudomonas aeruginosa, il più frequente batterio implicato nell'infezione polmonare di questi malati.*

## Progetto # 12/2004 (Adottabile)

**Antimicrobial resistance in Burkholderia cepacia complex from Cystic Fibrosis patients: identification, characterization and role of efflux transporters in intrinsic and acquired drug resistance.**
*Resistenza antimicrobica in ceppi di Burkholderia cepacia complex isolati da pazienti fibrocistici: identificazione, caratterizzazione e ruolo dei trasportatori di efflusso nella resistenza intrinseca ed acquisita ai farmaci.*
*G. Riccardi* (Dipartimento di Genetica e Microbiologia - Università di Pavia). Partner: *G. Manno* (Lab. Microbiologia, Istituto G. Gaslini, Genova).
Durata 1 anno. Finanziamento € 20.000

***Obiettivo:*** *studiare i meccanismi con cui il batterio B. cepacia si rende resistente agli antibiotici, limitando molto il trattamento dell'infezione polmonare da esso causata nella fibrosi cistica. Il meccanismo ipotizzato si baserebbe sulle pompe di efflusso, un congegno che consente al batterio di espellere i farmaci prima della loro azione.*

# Area 3. INFIAMMAZIONE

## Progetto # 13/2004 (Adottabile)

**Role of SOCS3 in the inflammatory cells responses to stimuli of bacterial origin.**
*Ruolo di SOCS3 nelle cellule infiammatorie in risposta a stimoli di origine batterica.*
Resp. *F. Bazzoni* (Dipartimento di Patologia - Università di Verona)
Durata 1 anno. Finanziamento € 18.000

***Obiettivo:*** *ancora una nuova strada per capire la dannosa infiammazione che si instaura a seguito dell'azione di batteri particolari nel polmone del malato di fibrosi cistica. Qui viene studiata una proteina che ha la funzione di sopprimere la risposta infiammatoria, con l'intento finale di poter agire su tale proteina per contenere l'infiammazione polmonare.*

## Progetto # 14/2004 (Adottabile)

**Interaction in vitro between cystic fibrosis pathogens and epithelial cells expressing the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).**
*Interazione in vitro tra batteri patogeni della fibrosi cistica e cellule epiteliali che esprimono la proteina CFTR.*
Resp. *M. C. Dechecchi* (Laboratorio di Patologia Molecolare - Centro Fibrosi Cistica - Verona).
Durata 2 anni. Finanziamento € 45.000

***Obiettivo:*** *ancora uno studio sull'infiammazione polmonare. Comprendere cosa succede quando i batteri più comunemente responsabili di infezione broncopolmonare nella fibrosi cistica si attaccano e aggrediscono l'epitelio di rivestimento dei bronchi.*

## Progetto # 15/2004 (Adottabile)

**Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis.**
*Strategie innovative per la Diagnosi e la Terapia della Fibrosi Cistica.*
Resp. *R. Gambari* (Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare - Università di Ferrara).
Durata 1 anno. Finanziamento € 20.000

**Obiettivo:** *1. mettere a punto un sistema non invasivo per la diagnosi prenatale, in modo da evitare la biopsia fetale (villocentesi): una nuova tecnica per isolare dal sangue materno cellule fetali circolanti, sulle quali effettuare l'analisi genetica); 2. sviluppare strategie terapeutiche per bloccare il sistema NF-kB, principale responsabile dell'innesco di esaltata infiammazione in CF.*

## Progetto # 16/2004 (Adottabile)

**Nasal polyps of Cystic Fibrosis patients as an ex vivo model to study inflammation and its modulation via the inhibition of the p-38 MAP-kinase pathway: implications for therapy.**
*Polipi nasali di pazienti FC come modello ex vivo per studiare l'infiammazione e la sua modulazione attraverso l'inibizione del percorso di p-38 MAP-kinase: implicazioni per la terapia.*
Resp. *V. Raia* (Dipartimento di Pediatria - Università Federico II - Napoli). Partner: *G. Castaldo* (Dip. Biochimica e Biotecnologie, Università Federico II, Napoli).
Durata 1 anno. Finanziamento € 20.000

***Obiettivo:*** *utilizzare l'epitelio di polipi nasali, ricavati da interventi di polipectomia in pazienti con fibrosi cistica, per studiare un particolare meccanismo che regola l'infiammazione respiratoria, quello di un enzima, la MAP-kinasi.*

## Progetto # 17/2004 (Adottabile)

**Inflammation and Apoptosis in Cystic Fibrosis airway Epythelium: role of NF -kB and its target genes**
*Infiammazione ed apoptosi nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica: ruolo di NF-kB e dei suoi geni bersaglio.*
Resp. *F. Zazzeroni* (Dipartimento di Medicina Sperimentale - Università dell'Aquila).
Durata 2 anni. Finanziamento € 60.000

***Obiettivo:*** *individuare i geni che regolano il complesso e centrale sistema che sta alla base dell'infiammazione (NF-kB) e capire come funziona tale sistema, cui è connessa anche la demolizione difensiva delle cellule epiteliali che hanno inglobato il batterio Pseudomonas aeruginosa.*

# Area 4. RICERCA CLINICA

## Progetto # 18/2004 (Adottabile)

**Early eradication of Ps. aeruginosa and subsequent colonization in cystic fibrosis patients.**
*Eradicazione precoce di Pseudomonas aeruginosa e successiva colonizzazione in pazienti con fibrosi cistica.*
*G. Taccetti* (Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica).
Durata 1 anno. Finanziamento € 15.000

***Obiettivo:*** *valutare se il trattamento antibiotico della Pseudomonas aeruginosa in pazienti con fibrosi cistica fatto alla prima comparsa del batterio, anche in assenza di sintomi, sia capace di eradicare il batterio e per quanto tempo.*

# Area 5. EPIDEMIOLOGIA

## Progetto # 7/2004 (Adottabile)

**The Cystic Fibrosis mutation spectra in Italy: regional distribution and the European framework.**
*Mappa delle mutazioni del gene CFTR in Italia: distribuzione regionale nel contesto europeo.*
Resp. *A. Piazza* (Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica - Università di Torino).
Durata 1 anno. Finanziamento € 18.000

***Obiettivo:*** *utilizzando i dati raccolti da quasi tutti i pazienti CF italiani inclusi nel registro italiano della fibrosi cistica, definire come sono distribuite nelle diverse regioni le numerose mutazioni CFTR e come esse si collegano geneticamente con quelle di altre nazioni europee.*

## Progetto # 19/2004 (Adottabile)

**Quality control and update of follow-up data in the Italian cystic fibrosis registry: a starting point for the analysis of clinical data and the dissemination of results.**
*Aggiornamento e controllo di qualità dei dati del Registro Italiano della fibrosi cistica: un punto di partenza per analizzare i dati clinici e divulgare i risultati.*
Resp. *A. Bossi* (Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università di Milano).
Durata 1 anno. Finanziamento € 20.000

***Obiettivo:*** *organizzare un sistema per il controllo di qualità dei dati clinici che i diversi centri CF fanno afferire al Registro Italiano Fibrosi Cistica, favorendo una corretta e tempestiva comunicazione di risultati.*

# "Adotta un progetto"

*Una modalità vincente per sostenere la ricerca CF,*
*proposta ad Aziende, Associazioni, Delegazioni, Gruppi e singoli Donatori*

*L'iniziativa "Adotta un Progetto" è finalizzata a orientare e motivare le donazioni più consistenti verso il supporto a specifici e ben definiti progetti tra quelli selezionati dalla Fondazione a seguito di appositi bandi annuali di concorso.*

## REGOLAMENTO

1. La Fondazione segnala i progetti disponibili per l'adozione attraverso il notiziario, il sito web e la newsletter. Essi sono tutti i progetti selezionati nell'annata non ancora coperti da adozione. Di essi viene fornito un sommario che ne illustra gli obiettivi, i metodi ed i risultati attesi.
2. Il donatore (singola persona o gruppo o associazione o fondazione o azienda o altro) sceglie il progetto che intende adottare.
3. L'adozione può essere totale (viene sostenuto l'intero costo del progetto come definito dal Consiglio di Amministrazione della Fondazione) o parziale (viene sostenuta solo una parte del costo).
4. L'adozione parziale non può essere inferiore a 10.000 euro.
5. I progetti con adozione parziale possono avere uno o più adottanti.
6. L'importo di sostegno al progetto viene versato alla Fondazione secondo due possibili modalità, a scelta dell'adottante: a) versamento iniziale di tutta la somma che si intende mettere a disposizione, b) versamento di una quota iniziale corrispondente al 40% della somma destinata, seguita da due versamenti, corrispondenti ciascuno al 30% della somma, a distanza di 6 e 12 mesi rispettivamente.
7. L'atto di adozione (con il nome dell'adottante, se consenziente) verrà comunicato su tutti i mezzi di comunicazione della Fondazione (Notiziario, sito web, newsletter, brochures delle conventions dei ricercatori).
8. Ogni pubblicazione scientifica che comunichi i risultati della ricerca di cui al progetto adottato porterà nell' aknowledgement l'indicazione: "Progetto finanziato dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica con l'adozione (totale o parziale) del.....(nome della persona o del gruppo o della compagnia o associazione che ha adottato)"
9. L'adottante riceverà all'atto dell'adozione uno specifico attestato di adozione e copia integrale del progetto, con l'indicazione di tutti gli scienziati in esso coinvolti nonché una foto del principal investigator e del suo gruppo di ricercatori.
10. L'adottante riceverà annualmente copia del report sullo stato di avanzamento del progetto, relazione finale alla conclusione dello stesso e copia delle eventuali pubblicazioni dei risultati.
11. L'adottante ha diritto a includere il logo "Abbiamo adottato un progetto" su qualsiasi documento di proprio interesse.

**Gli aspiranti all'adozione**
possono contattare
il Settore Comunicazione
tel 045 807 3599
e-mail fondazione.ricercafc@azosp.vr.it
o la Direzione Scientifica
tel 045 807 3567
e-mail gianni.mastella@azosp.vr.it

# I progetti del 2002

## STATO DI AVANZAMENTO

*Nel giugno del 2002 la Fondazione aveva selezionato e finanziato 4 progetti per un totale di euro 492.000.*

*Forniamo un breve sommario sul loro stato di avanzamento.*

## Progetto # 1/2002:

**(Adottato dalla Delegazione di Montebelluna "La Bottega della Donne".**
**Si conclude il 15 novembre 2004)**

***Minicromosomi: un nuovo approccio per la terapia genica della Fibrosi Cistica.***

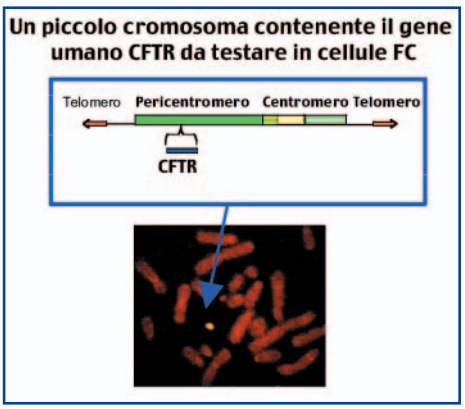
*F. Ascenzioni* (Univ. La Sapienza, Roma), *O. Zegarra* (Ist. Gaslini, Genova), *M. Conese* (DIBIT, S.Raffaele, Milano).
Durata progetto 2 anni.
Finanziamento € 131.000.

***Obiettivo:*** *mettere a punto un nuovo vettore, un piccolissimo cromosoma, capace di trasferire una copia di gene CFTR normale alle cellule malate, con l'intento di far produrre una proteina CFTR funzionante (che è difettosa o mancante nella fibrosi cistica).*

**Report al 30 giugno 2004**

I cromosomi artificiali di mammifero (MAC) rappresentano un valido strumento di indagine sia per la ricerca di base che applicata. In particolare l'interesse del nostro gruppo di ricerca si è focalizzato sull'utilizzo di tali molecole come vettori di terapia genica per la fibrosi cistica (FC). Le attuali tecniche di assemblaggio dei cromosomi artificiali ci hanno permesso di costruire un piccolo cromosoma, derivato dal cromosoma 1 umano, contenente l'intero gene umano CFTR e le regioni responsabili della sua corretta espressione. Analisi molecolari e funzionali hanno dimostrato che il gene CFTR contenuto nel minicromosoma è attivo nelle cellule di hamster (criceto) che lo ospitano. Poiché il nostro obiettivo è il possibile utilizzo di MC1-CFTR (il minicromosoma contenente il gene CFTR) nella terapia genica della fibrosi cistica, abbiamo intrapreso uno studio dei modelli cellulari FC al fine di individuare quelle cellule capaci di rivelare i possibili effetti terapeutici del minicromosoma. A tale scopo cellule epiteliali FC e non-FC sono state analizzate per i diversi parametri che normalmente vengono considerati al fine di valutare la funzionalità della CFTR, tra cui: la formazione di un epitelio in coltura; la misurazione della funzionalità del canale con metodi elettrofisiologici; la produzione della citochina IL-8 coinvolta nel processo infiammatorio; l'interazione delle cellule con i batteri che mimano le infezioni batteriche presenti nei pazienti FC; il numero di copie del gene CFTR mutato presente nelle cellule. Queste analisi ci hanno permesso di individuare alcune linee cellulari quali possibili modelli per la terapia cromosomale con MC1-CFTR. L'altro aspetto che abbiamo indagato è quello relativo alla messa a punto dei metodi di trasferimento del minicromosoma, abbiamo infatti evidenziato come alcune procedure di trasferimento siano di per sè tossiche per le cellule mentre altre sono meglio tollerate. Attualmente stiamo lavorando alle procedure di trasferimento dei minicromosomi in cellule di origine epiteliale e non. Infatti tutti gli esempi di trasferimento di cromosomi descritti in letteratura fanno uso di fibroblasti e non di cellule epiteliali. Per chiarire se queste ultime possono rappresentare un ostacolo all'acquisizione di un minicromosoma abbiamo iniziato una serie di esperimenti con fibroblasti FC.
Questo progetto è in fase di conclusione e, come spesso accade nella ricerca, i prodotti attesi, ovvero una cellula FC corretta dal minicromosoma *(vedi figura)*, non sono ancora in nostro possesso, ma abbiamo aperto una serie di interrogativi sui modelli cellulari FC a cui stiamo rispondendo e che saranno di fondamentale importanza per il futuro sviluppo della terapia genica mediata da vettori cromosomali. Riteniamo infatti che questa sia una delle poche alternative ai vettori virali di terapia genica, la cui applicazione ha evidenziato una serie di problematiche sia nella FC che in altre patologie.

*La Prof.ssa Fiorentina Ascenzioni, Responsabile del progetto.*



# Progetto # 2/2002:

**(Adottabile. Il progetto si concluderà al 30 giugno 2005)**

*Valutazione dell'efficienza, efficacia e sicurezza di vettori lentivirali nel trasferimento del gene CFTR in sistemi modello di epitelio respiratorio con fibrosi cistica.*

*M. Conese, E. Copreni* (Institute for Experimental Treatment of Cystic Fibrosis, H. S. Raffaele, Milano)

Durata del progetto 3 anni. Finanziamento € 132.000.

***Obiettivo:*** *mettere a punto un nuovo vettore di natura virale (Lentivirus) che includa nel suo DNA il gene CFTR normale, per trasportare tale gene nel nucleo delle cellule respiratorie malate di fibrosi cistica: lo studio si svolge sia su trachea di animali da laboratorio sia su mucosa respiratoria proveniente da malati di fibrosi cistica.*

## Report al 30 giugno 2004

La terapia genica rappresenta un approccio risolutivo per il trattamento della Fibrosi Cistica (FC). I metodi attualmente disponibili per il trasferimento del gene CFTR (responsabile di FC se mutato) nell'epitelio respiratorio dei pazienti FC presentano delle importanti limitazioni. Anche se lentivirus ricombinanti (LV) rappresentano dei vettori molto promettenti per il trasferimento genico nelle cellule epiteliali (sono capaci di infettare cellule non proliferanti, come quelle respiratorie, ed assicurano la persistenza dell'espressione genica), precedenti studi hanno dimostrato che per ottenere una efficienza ottimale c'è bisogno di rompere l'integrità dell'epitelio. In questo secondo anno di progetto abbiamo verificato che un LV di ultima generazione, dimostratosi altamente efficiente in altri organi, fosse capace di trasferire il gene veicolato nell'epitelio respiratorio di vari modelli sperimentali in vitro e in vivo. Nello studio in vivo sono stati utilizzati due modelli, uno interamente murino (topo) ed uno misto topo-uomo. Nel primo, il LV viene somministrato ai polmoni di topi "immunocompetenti" (cioè capaci di reazioni immunitarie normali) attraverso la trachea. L'espressione del gene marcatore è stata valutata dopo due giorni e una settimana. In entrambi i tempi di osservazione, il gene era espresso a livello dell'epitelio respiratorio, sia in bronchioli che in cellule degli alveoli, con una , con riduzione dopo una settimana. Nel secondo modello, si sono impiantati tessuti respiratori (polmoni e trachea) di origine fetale sotto la cute di topi "immunocompromessi" (cioè incapaci di reazioni immunitarie), i quali pertanto non possono rigettare il trapianto. I tessuti fetali così impiantati si sviluppano e si differenziano come nell'individuo normale. Il LV è stato iniettato nel lume della trachea o nel parenchima polmonare e l'espressione genica è stata valutata dopo due settimane. Nella trachea, l'espressione genica era localizzata a livello di cellule colonnari e basali. Nei polmoni, le cellule positive erano localizzate a livello bronchiolare ed alveolare. Questi risultati ci permettono di concludere che il LV di ultima generazione da noi usato permette l'espressione del gene in epiteli ben differenziati in modelli animali ed umani che possono essere considerati preclinici per gli studi sulla FC.

*Il Dr Massimo Conese*
*Responsabile del progetto*

Nel secondo anno, inoltre, è stato messo a punto un modello di epitelio in vitro per poter studiare il meccanismo di trasferimento genico del LV usato in vivo. Cellule ottenute da un paziente FC con mutazione DF508 sono state coltivate e fatte crescere in vitro in modo che presentassero caratteristiche funzionali simili a quelle di un epitelio originale. In queste cellule è stata studiata la localizzazione di un recettore per il LV, il quale si ripartisce più sulla membrana baso-laterale che su quella apicale. Se confermati in vivo, questi risultati ci potranno dare una precisa indicazione del meccanismo d'azione del LV da noi usato in vivo.

Infine, è stato quasi approntato un LV contenente il gene CFTR (LV-CFTR), il quale dispone di una sequenza di riconoscimento che permetterà di distinguere il gene esogeno, cioè introdotto con il LV, da quello endogeno, che si trova naturalmente nelle cellule epiteliali respiratorie FC. Nel terzo anno, il LV-CFTR verrà utilizzato in studi cosiddetti di efficacia, ovvero di risoluzione dell'infezione e dell'infiammazione in modelli di infezione respiratoria già messi a punto nel primo anno del progetto. Durante il terzo anno, inoltre, verranno condotti gli studi di sicurezza del LV mediante la valutazione di parametri immunologici umorali e cellulari, che permetteranno di considerare la possibilità di somministrazioni ripetute del LV-CFTR nell'uomo.

## Progetto # 3/2002

**(Adottabile. Il progetto si concluderà al 30 giugno 2005)**

***Ruoli non battericidi dell'azitromicina: rilevanza per la terapia della fibrosi cistica.***

(P. Melotti, Lab. Patologia Molecolare, Centro Fibrosi Cistica, Verona).
Durata progetto 3 anni.
Finanziamento € 211.000.

***Obiettivo:*** *comprendere i meccanismi di azione terapeutica di questo antibiotico (azione probabilmente diversa da quella tipica degli antibiotici), che già dà risultati interessanti nel trattamento della malattia respiratoria in fibrosi cistica Lo studio dovrebbe portare anche a prevedere quali pazienti possano trarne giovamento ed eventualmente quale possa essere il dosaggio più adeguato del farmaco.*

### Report al 30 giugno 2004

Nel secondo anno del progetto sui ruoli non battericidi dell'azitromicina rilevanti per la terapia della fibrosi cistica si è riusciti a mettere a fuoco qualche possibile meccanismo d'azione di questo farmaco. Si è identificata la sua capacità di inibire la produzione di interleuchina 8 (IL8), una importante molecola che è ritenuta protagonista dell'infiammazione in fibrosi cistica. Un farmaco molto simile all'azitromicina ma privo di effetti antinfiammatori, nelle stesse condizioni sperimentali, non è risultato in grado di ridurre questo protagonista dell'infiammazione. La possibilità di inibire la produzione di IL8 viene considerata discriminante da parte di vari studiosi nella selezione di molecole potenzialmente utili per la terapia della fibrosi cistica. Questa proprietà dell'azitromicina potrebbe essere un meccanismo con cui essa può avere benefici effetti antiinfiammatori nei pazienti.

*La Dr.ssa Paola Melotti, Responsabile del progetto*

E' stato studiato anche l'effetto dell'azitromicina su molecole che sono in grado di far produrre fattori favorenti l'infiammazione. Il farmaco è risultato in grado di diminuire l'attività di tre di queste molecole. Come conseguenza di tale effetto si considera la possibilità di avere una diminuita produzione di diversi agenti proinfiammatori.
Sta proseguendo l'analisi su larga scala di geni che possono essere influenzati da questo farmaco, sempre alla ricerca di bersagli dell'azitromicina all'interno delle cellule.
Purtroppo, come è già stato segnalato dagli stessi pazienti e da sperimentazioni cliniche molto rilevanti, non tutti riescono a trarre beneficio dall'uso di tale farmaco. Si sta quindi cercando di poter spiegare la variabilità di risposta alla terapia con azitromicina. A questo scopo prosegue l'analisi del DNA di un gruppo di pazienti in una sua porzione che ha caratteristiche peculiari nei diversi soggetti e che potrebbe essere coinvolta nella risposta al farmaco. Si sta in particolare cercando di vedere se sia possible distinguere su basi genetiche chi può trarre benefici dalla terapia con azitromicina.

## Progetto # 4/2002

**(Concluso il 30 giugno 2003)**

***Markers tassonomici e di virulenza di ceppi di Burkholderia cepacia associati alle infezioni respiratorie di pazienti con fibrosi cistica.***

(R. Fontana, G. Golini, Università di Verona, Dipartimento di Patologia - Sezione di Microbiologia, Servizio di Microbiologia, Azienda Ospedaliera di Verona ).
Durata progetto 2 anni.
Finanziamento € 18,078.

*Lo studio ha permesso di evidenziare che all'interno del complesso di batteri che vanno sotto il nome di Burkholderia cepacia complex (essi infettano dannosamente il polmone del malato di fibrosi cistica) vi sono in realtà specie batteriche diverse: poterle distinguere ed identificare costituisce un vantaggio per il trattamento mirato del singolo paziente.*

Il report conclusivo di questo progetto è riportato nel NOTIZIARIO n. 7, Dicembre 2003, a pag. 21.

*La Dr.ssa Grazia Golini, principale collaboratrice del progetto, di cui fu Responsabile la Prof.ssa Roberta Fontana.*

**Forniremo nel numero 10 del NOTIZIARIO (Dicembre 2004) informazioni sui progressi dei 13 progetti finanziati nel 2003 per un totale di euro 508.000 (il primo anno si conclude per tutti al 30 agosto 2004).**

# Reports dal II° seminario di primavera

## Su "progressi recenti e sviluppi futuri nella ricerca CF"

Ha avuto luogo a Verona il 7 e 8 maggio scorsi il secondo appuntamento di Primavera, organizzato dalla Fondazione Ricerca FC e dedicato a mettere a fuoco alcuni problemi emergenti nel campo FC **(Prevenzione e controllo dell'infezione polmonare, Infiammazione Polmonare ed Epidemiologia CF)**, sulla base di recenti acquisizioni scientifiche, da cui trarre indicazioni per prospettive nuove di ricerca. La sessione del 7 maggio è stata dedicata agli addetti ai lavori e quella dell' 8 maggio, di carattere più divulgativo, si è rivolta a pazienti, famigliari e sostenitori. Entrambe le sessioni hanno coinvolto intensamente l'uditorio in un ampio spazio di dibattito. I tre relatori stranieri hanno saputo mediare brillantemente l'informazione, inserendosi assai efficacemente nel contesto delle domande e risposte. Riportiamo le sintesi delle relazioni proposte dai tre esperti invitati al Seminario.

*I tre invitati stranieri (E.Puchelle, A.Bush, H.Quinton) al II° Seminario di Primavera*

## Prevenzione e controllo dell'infezione polmonare in fibrosi cistica

*Andrew Bush, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, SW3 6NP, UK*

Tenterò di rispondere a due quesiti rilevanti in questa materia:

1 - Come può essere prevenuta l'infezione polmonare alla sua prima manifestazione ( ovviamente con l'opzione migliore)?

2 - Come noi dovremmo comportarci nel caso di fallimento della prevenzione dell'infezione (cioè qual è il trattamento migliore)?

### PREVENZIONE DELL'INFEZIONE

**Il ruolo dell'isolamento di "coorte".**

I batteri che infettano i pazienti CF possono essere considerati come:

(a) scarsamente acquisibili attraverso infezione crociata (cioè con passaggio da paziente a paziente, ndr);
(b) a rischio ben conosciuto di infezione crociata;
(c) a rischio discusso di infezione crociata.

Le categorie (a) (Stafilococco aureo, Emofilo influenzale) e (b) (Stafilococco aureo multi-resistente, ceppi epidemici di

Burkholderia cepacia) sono fuori discussione. Tuttavia il ruolo dell'infezione crociata nell'acquisizione di Pseudomonas aeruginosa è ancora fortemente dibattuto. Color che attuano servizi separati per i pazienti infetti da Pseudomonas aeruginosa spesso sono incapaci di rispondere a due domande:
1 - Questi servizi saranno in grado di prevenire la prima acquisizione di Pseudomonas aeruginosa?
2 - Tali servizi saranno in grado di prevenire la diffusione epidemica di Pseudomonas aeruginosa?

Non c'è dubbio che vi sono ceppi epidemici di Pseudomonas aeruginosa che sono stati ben documentati nella loro attitudine a passare da paziente a paziente [1,2]. Tuttavia, questa è solamente la situazione che si ritrova in un numero relativamente basso di servizi CF [3,4]. Non c'è dubbio inoltre che se il contatto tra pazienti è sufficientemente prolungato, per esempio nella coabitazione in un campo di vacanze CF, allora anche la Pseudomonas aeruginosa "ordinaria" può essere trasmessa tra pazienti. L'isolamento di "coorte" (cioè la separazione dei pazienti con una determinata infezione da quelli senza infezione o con altre infezioni, ndr) ha indubbiamente contenuto la diffusione epidemica di certi ceppi di Pseudomonas aeruginosa in un piccolo numero di centri, ed è pertanto pienamente giustificato. Qualche forma di isolamento di coorte dovrebbe quindi essere la pratica da adottare in tutti i servizi CF?

Chiaramente, la prevenzione della prima acquisizione di Pseudomonas aeruginosa è altamente auspicabile. Tuttavia la nostra esperienza è che gli isolati iniziali di Pseudomonas aeruginosa sono totalmente sensibili agli antibiotici e pertanto essi sono assai improbabilmente acquisiti da pazienti infetti da lungo tempo (che hanno invece, in genere ceppi multiresistenti). La vigilanza continua è essenziale, ma non vi è definitiva evidenza che le prime identificazioni di Pseudomonas aeruginosa da materiale bronchiale siano ridotte dall'isolamento di coorte né che questi batteri siano acquisiti da altri pazienti. La diffusione epidemica di Pseudomonas aeruginosa è fortunatamente rara. E' triste peraltro che le lezioni della storia non insegnino.

Nell'incomprensibile panico iniziale circa la Burkholderia cepacia, tutti i pazienti infettati da questo batterio erano seguiti da un unico centro. Anche in questa fase fu chiaro che alcuni ceppi fossero più virulenti di altri e che alcuni pazienti infetti con un ceppo "benigno" divennero infetti all'interno del servizio con un ceppo "maligno", e morirono [5]. Pertanto è chiaro che se un servizio ha in circolazione un ceppo epidemico e virulento di Pseudomonas aeruginosa, l'isolare per coorte tutti i pazienti infetti da Pseudomonas aeruginosa potrà solo garantire che altri non acquisiscano questo organismo. L'isolamento di coorte deve essere fatto sulla base dello specifico ceppo batterico, da definire per mezzo della tipizzazione molecolare (tecnica genetica che permette di distinguere chiaramente un ceppo batterico da un altro, ndr). Il profilo della resistenza antibiotica non servirà invece a questo scopo [6]. Pertanto per situazioni come quella osservata in Melbourne, dove c'era nel servizio CF un ceppo di Pseudomonas aeruginosa virulento, l'isolare tutti i pazienti con quel ceppo appare giusto e razionale.

Tuttavia, una politica di isolamento di coorte generalizzata non ha senso; se non c'è sicuramente un ceppo epidemico, l'evidenza di disseminazione di Pseudomonas aeruginosa tra pazienti è del tutto trascurabile. Se vi è invece un ceppo epidemico, il seguire tutti i pazienti infetti da Pseudomonas aeruginosa insieme è in realtà la ricetta per un disastro. L'approccio suggerito è il seguente:
uso vigile del lavaggio delle mani e precauzioni generali di igiene, inclusa la cura degli apparecchi di funzionalità respiratoria

1. vigilanza per evidenziare eventuali infezioni crociate o la presenza di ceppi epidemici
2. confermare la presenza di un ceppo epidemico con la tecnica molecolare; tuttavia, se viene fatta di routine la tipizzazione molecolare, considerare se questo sia l'uso migliore in caso di risorse limitate; tipizzazione molecolare o un fisioterapista clinico attento?
3. fare isolamento di coorte per i pazienti con Stafilococco aureo multi-resistente
4. se fattibile, separare i pazienti con Burkholderia cepacia in base al genomovar di cepacia (si tratta di varianti o di specie diverse di quel complesso di batteri che è compreso sotto il nome di Burkholderia cepacia Complex, ndr); se non è possibile, i pazienti con ceppi "benigni" eviteranno semplicemente di venire al servizio. In pratica, noi vediamo un numero limitato di pazienti con Burkholderia cepacia in un servizio di pneumologia generale. Tuttavia, l'accumularsi di evidenza che i pazienti CF possono trasmettere i loro batteri a pazienti non CF con malattia respiratoria cronica [8] potrebbe mettere in discussione questa prassi.

Si dovrebbe anche ricordare che più grande è la rigidità nell'isolamento di coorte tanto meno si può essere flessibili nel visitare pazienti in emergenza presso il servizio CF.

## Il ruolo degli antibiotici

La profilassi antibiotica potrebbe avere un ruolo. Tuttavia, il ruolo degli antibiotici nella profilassi anti-stafilococco è poco chiaro.

Non c'è dubbio che la presenza di Stafilococco Aureo nei pazienti viene ridotta da questa pratica [9]. Tuttavia, c'è stata forte preoccupazione che questa strategia potesse comportare un aumento di infezione da Pseudomonas aeruginosa [10]. Questa è probabilmente una preoccupazione giustificata, soprattutto se si usano profilatticamente le cefalosporine [10,11]. Uno studio osservazionale suggerì che l'impiego profilattico di colistina nebulizzata durante periodi di rischio particolarmente elevato (per esempio, durante la somministrazione di un anestetico generale o dopo una bronchiolite da virus respiratorio sinciziale) potrebbe ridurre le probabilità di infezione da Pseudomonas aeruginosa [12].

## TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE

Le infezioni da Staphilococcus aureus e da Haemophilus influenzae sono trattati con un ciclo di due - quattro settimane di antibiotico per via orale, comunemente Flucloxacillina, umacrolide oppure Amoxicillina - Clavulanico, in dipendenza dai risultati della cultura batterica, anche in pazienti asintomatici.

Non c'è dubbio che una identificazione iniziale di Pseudomonas aeruginosa merita un trattamento immediato ed energico. Sono disponibili un certo numero di opzioni e non è chiaro quale sia la scelta migliore. Uno studio controllato e randomizzato ha stabilito che l'uso di Ciprofloxacina per bocca combinata con aerosol di Colistina, iniziata alla prima comparsa di Pseudomonas aeruginosa ritarda l'inizio dell'infezione cronica [13].

Successivamente, è stato suggerito un protocollo di fase 3a (non sottoposto a studio controllato e randomizzato) [14,15]. Tuttavia, non è noto per quanto tempo dovrebbe essere continuato il trattamento. Altri hanno raccomandato l'uso di Tobramicina per aerosol per trattare la prima infezione [16,17].

Una recente meta-analisi [18] (analisi di comparazione tra diversi studi aventi obiettivi comuni e metodi simili, ndr) di cinque studi controllati e randomizzati [19-23] ha dimostrato una significativa riduzione nelle esacerbazioni respiratorie, riduzione nella carica di Pseudomonas aeruginosa e un miglioramento della spirometria in pazienti infetti cronicamente con Pseudomonas aeruginosa che erano stati trattati con antibiotici per aerosol. C'era una tendenza, che non raggiungeva peraltro la significatività statistica, verso un aumento di batteri resistenti. Successivamente alla pubblicazione di questa meta-analisi, lo studio TOBItm [24] ha riportato gli effetti benefici di Tobramicina inalata, sulla spirometria e sulle esacerbazioni che richiedevano ospedalizzazione, in 464 pazienti CF studiati in doppio cieco. Sono stati ottenuti buoni livelli di Tobramicina nello sputo [25] e non si sono avuti effetti collaterali nonostante l'alto dosaggio impiegato (300 mg. 2 volte al giorno). C'è evidenza pubblicata in atti di congressi che il beneficio è mantenuto più a lungo che con altri trattamenti [26].

La maggior parte dei medici non sarebbe più interessata in studi clinici di un antibiotico somministrato per aerosol contro placebo [27], ma solo in studi di comparazione per 1-3 mesi tra diversi regimi terapeutici. Soprattutto gli antibiotici per aerosol possono essere raccomandati per pazienti al primo isolamento di Pseudomonas aeruginosa per 1-3 mesi, combinati con Ciprofloxacina per bocca, con l'obiettivo di prevenire l'infezione cronica, ma anche nella maggior parte dei pazienti CF già infetti cronicamente da Pseudomonas aeruginosa. La prima dose di antibiotico inalato dovrebbe essere sempre somministrata sotto supervisione, con spirometria prima e dopo trattamento. Se il soggetto subisce una bronco costrizione, allora è raccomandato un pre-trattamento con un broncodilatatore tipo beta-2 [28]. Gli antibiotici per aerosol sono largamente prescritti in CF. Non ci sono attualmente studi clinici controllati che comparino diversi regimi antibiotici e che siano in grado di dimostrare chiaramente la superiorità di un particolare farmaco o della combinazione di farmaci o di un diverso dosaggio degli stessi, cosicché la scelta di un particolare antibiotico può essere legittimamente fatta sulla base dei costi e dell'esperienza personale.

Nessuno metterebbe in discussione l'uso di antibiotici anti-Pseudomonas per via endovenosa, quando sia in atto una esacerbazione infettiva in un paziente infetto cronicamente con Pseudomonas aeruginosa. Alcuni centri somministrano routinariamente cicli di antibiotici per vena ogni tre mesi in tutti i pazienti infetti cronicamente, sostenendo che questa è la giusta strategia sulla base di controlli storici (cioè l'andamento dei soggetti così trattati viene confrontato con l'andamento dei soggetti negli anni precedenti l'impiego routinario di questo regime terapeutico, ndr) [29]. Questa strategia fu formalmente testata in uno studio clinico controllato e randomizzato nell'ambito della British Thoracic Society e non si ebbe differenza alcuna tra i gruppi trattati ogni tre mesi rispetto a quelli trattati solo quando c'era bisogno [30]; semmai ci fu un tasso di mortalità un po' più alto in coloro che ricevevano di routine antibiotici endovena ogni tre mesi. Sfortunatamente lo studio era così piccolo che non si può adottare per sostenere questo dibattito. I pazienti spesso trovano questa strategia non conveniente, anche se attuano la terapia endovenosa a casa; l'altra preoccupazione circa questo uso aggressivo di terapia endovenosa

è che essa possa selezionare batteri multi-resistenti e non comuni. Un approccio di compromesso, che si adotta frequentemente, è quello di pianificare dei cicli elettivi per assicurare che l'adolescente sia in buono stato in occasione di importanti eventi come una vacanza o un esame scolastico.

I pazienti cronicamente infetti da Pseudomonas aeruginosa, che sperimentano un aumento di sintomi respiratori con deterioramento della funzione polmonare, dovrebbero ricevere un ciclo di trattamento endovenoso. E' ragionevole tentare dapprima la Ciprofloxacina per via orale se il deterioramento è soltanto lieve, ma non si dovrebbe esitare nel ricorrere alla terapia endovenosa in caso di esacerbazioni gravi o in caso di esacerbazioni che non hanno risposto alla terapia orale. Si usa spesso una combinazione di un aminoglicoside (es. Tobramicina, ndr) e di una penicillina semi-sintetica o di una cefalosporina anti-Pseudomonas di terza generazione. In un centro l'impiego di Ceftazidime da solo favorì l'emergenza e la diffusione di un ceppo resistente al Ceftazidime [31]. La Piperacillina dovrebbe essere generalmente evitata perché c'è una più alta incidenza di reazioni allergiche nella popolazione CF [32]. Lo studio TOPIC ha mostrato che gli aminoglicosidi dovrebbero essere somministrati in dose quotidiana singola [33]. Benchè non sia stata dimostrata una correlazione tra la sensibilità in vitro e la risposta in vivo [34], i più sarebbero guidati dalle sensibilità trovate in laboratorio.

Gli antibiotici per via venosa sono somministrati sempre di più a casa piuttosto che in ospedale, al fine di minimizzare la rottura dello stile di vita. E' essenziale un'accurata selezione del paziente; non tutti sono candidati adatti. Una buona selezione assicurerà risultati comparabili tra il trattamento a casa e quello in ospedale [33,36]; tuttavia, alcuni studi hanno anche dimostrato che i pazienti che fanno il trattamento endovenoso a casa ma che non sono ben supportati possono andare meno bene [37]. Un adolescente con scarsa aderenza alla terapia può andare meglio in ospedale, dove riceve il trattamento con la supervisione di personale qualificato.

# Infiammazione polmonare e trattamento antinfiammatorio in fibrosi cistica: stato della ricerca e prospettive future.

*Edith Puchelle, Director of Research INSERM and Director of the INSERM Research Unit UMR-S 514 in Reims, France*

## INTRODUZIONE

Il difetto di espressione e di funzione della proteina CFTR nei tessuti epiteliali delle vie aeree in fibrosi cistica è generalmente associato con disidratazione del muco bronchiale, infiammazione delle vie aeree dominata dai granulociti neutrofili e infezione cronica, principale responsabile della morbidità e mortalità nei pazienti con fibrosi cistica.
Benché un gran numero di studi sia stato dedicato alla risposta infiammatoria nelle cellule epiteliali delle vie aeree CF, i legami tra mutazioni del gene CFTR e infiammazione delle vie aeree con conseguente danno polmonare rimangono ancora non chiariti. La cronologia degli eventi patofisiologici che portano da un'infiammazione lieve ad alterazioni infiammatorie gravi non è ancora chiaramente conosciuta. Il progressivo declino della funzione polmonare dei pazienti CF è classicamente descritto come un circolo vizioso di infezione e infiammazione delle vie aeree. L'accumulo di neutrofili in dette vie è associato con la liberazione di citokine pro-infiammatorie, di proteasi, di alcune forme di ossigeno reattivo (radicali di ossigeno, ndr) e di aumento nel contenuto di DNA, che contribuisce al danno delle vie aeree e rinforza l'infiammazione iniziale. La questione se l'infiammazione delle vie aeree avvenga prima dell'infezione o sia la conseguenza di infezione nella patogenensi della fibrosi cistica rimane ancora argomento controverso.
Quando e come l'infiammazione dovrebbe essere trattata? Come interrompere il circolo vizioso dell'infiammazione? Le risposte a queste domande rappresentano un forte cimento per diminuire la morbidità e migliorare la qualità di vita dei pazienti CF.

Dividerò la mia presentazione in quattro parti:

1 - Valutazione dell'infiammazione precoce prima dell'infezione in modelli in vitro e in vivo
2 - Infiammazione delle vie aeree CF nei pazienti CF
3 - Ruolo dell'infezione nell'infiammazione epiteliale delle vie aeree CF
4 - Strategie antinfiammatorie in CF

## VALUTAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE PRECOCE IN MODELLI IN VITRO E IN VIVO

Parecchi risultati ottenuti da differenti laboratori sono in favore dell'ipotesi di una infiammazione primaria delle vie aeree CF, evidenziata in modelli sia in vitro che in vivo. Linee cellulari con difetto di attività del canale del cloro CFTR hanno un fenotipo pro-infiammatorio indipendentemente dal difetto di CFTR. Noi abbiamo osservato una selettiva iper-regolazione della produzione di chemokina IL-8 da parte di cellule ghiandolari dell'epitelio bronchiale umano in culture primarie. L'eccessiva produzione di IL-8 correla con l'attivazione costituzionale del fattore di trascrizione NF-kB. E' stata riportata una disregolazione di attivazione di NF-kB non correlata al contenuto o alla tonicità del cloro extracellulare. Benché l'alterazione della via di NF-kB non sia ancora completamente definita, è stato riportato che il livello di IkB-? è diminuito nelle cellule CF in comparazione con cellule epiteliali normali e cellule epiteliali CF "corrette". La ipo-regolazione di IL-10, una citokina antinfiammatoria, è anche implicata nelle cellule epiteliali delle vie aeree con difetto CFTR. E' stato riportato che la regolazione dell'infiammazione delle vie aeree è il risultato delle interazioni tra molteplici segnali pro- e anti-infiammatori e che c'è una considerevole variabilità nella risposta delle cellule epiteliali respiratorie, in condizioni di stabilità o dopo stimoli infiammatori, tra differenti individui e differenti sistemi di modelli cellulari.

Un modello largamente usato per valutare l'infiammazione costituzionale precoce è il topo CF. Noi abbiamo riscontrato in topi CF una significativa maggiore quantità di cellule infiammatorie (linfociti) nella lamina propria di trachea in comparazione con ceppi di topi selvaggi. L'assenza di un' aumento di flusso di cellule infiammatorie sulla superficie delle vie aeree di questi topi CF potrebbe essere dovuta al fatto che, in assenza di infezione batterica, la migrazione di neutrofili verso il lume delle vie aeree sia normalmente interrotta.

Noi abbiamo ulteriormente analizzato lo stato infiammatorio dei tessuti tracheali fetali sviluppati in topi SCID, cioè in topi con immunodeficienza combinata severa. Questo sistema modellistico offre la particolare proprietà di poter far conto su intere porzioni di vie aeree umane che, nel caso di trapianti CF: (a) non sono mai state esposte a patogeni; (b) sono sviluppate e mantenute nel lungo termine in uno stato ben differenziato nell'ospite topo; (c) mostrano le alterazioni attese per quanto riguarda il trasporto ionico. Prima di qualsiasi infezione, il contenuto in IL-8 del liquido delle vie aeree (AL) era aumentato di circa otto volte nei trapianti CF in confronto con i trapianti non CF. Una limitazione del modello di xenotrapianto di vie aeree fetali mature riguarda la difficoltà nel procurare tessuto fetale umano CF e nel fatto che la trachea trapiantata è una sacca chiusa diversa quindi da quella che si ha in vivo. Noi sviluppammo un modello di trachea aperto nel topo NUDE usando cellule epiteliali adulte umane, che rappresentano un epitelio respiratorio ben differenziato, in grado di permettere la raccolta di liquido di superficie delle vie aeree. Benché l'istologia dell'epitelio respiratorio CF ricostituito fosse simile a quella del tessuto non CF, noi potemmo confermare che in condizioni basali la secrezione di IL-8 era significativamente più alta che negli xenotrapianti CF.

## INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE IN PAZIENTI CF

Alcuni studi hanno dimostrato che nell'età del lattante e del bambino piccolo una porzione di pazienti CF mostra segni di infiammazione che si sviluppa nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BALF) in assenza di alcun segno identificabile di infezione. Questo è stato confermato dal gruppo di Noah che ha riportato come il contenuto di neutrofili del BALF ed i livelli di IL-8 siano significativamente aumentati nei bambini piccoli con CF in confronto con bambini affetti da altre malattie respiratorie, anche dopo l'aggiustamento per la carica batterica. Questi studi in vivo suggeriscono che il polmone CF potrebbe presentare una esagerata risposta immune indipendentemente da stimoli batterici o virali. D'altro canto, il gruppo di Armstrong non trovò nel BALF ricavato da lattanti alcun segno di infezione ma i loro studi sostengono l'ipotesi che vi potrebbe essere una anomalia costituzionale nella regolazione delle citokine all'interno dei polmoni, ciò che servirebbe ad amplificare e a perpetuare il processo infiammatorio una volta che i patogeni respiratori guadagnassero accesso alle vie aeree. Il ruolo dei virus, in particolare del virus respiratorio sinciziale, potrebbe essere anche quello di favorire l'infiammazione nei lattanti CF.

Ad uno stadio avanzato della malattia CF, noi abbiamo osservato, in bronchi escisi di fresco da pazienti CF sottoposti a trapianto polmonare, una aumentata quan-

tità di T-linfociti mucosali associata con una intensa rimodellazione tissutale. A questo stadio avanzato della malattia si identificano numerosi neutrofili sia sull'epitelio di superficie che nel lume delle vie aeree. Alcuni lavori suggeriscono che, oltre ai neutrofili, anche i T-linfociti giocano un ruolo significativo nella patogenesi della malattia polmonare CF.

## RUOLO DELL'INFEZIONE NELL'INFIAMMAZIONE EPITELIALE DELLE VIE AEREE CF

Si va accumulando una grande evidenza che la risposta infiammatoria all'infezione batterica è fortemente aumentata nelle vie aeree CF. Per quanto riguarda la Pseudomonas aeruginosa, il più importante microrganismo infettante nella fibrosi cistica, il legame dei batteri ai recettori presenti sulla superficie cellulare scatena la risposta che porta alla liberazione di grandi quantità di citokine pro-infiammatorie.

Negli xenotrapianti di vie aeree CF la transmigrazione di leucociti attraverso l'epitelio di superficie e nel lume è fortemente esacerbata e, dopo contatto con Pseudomonas aeruginosa, porta ad un grave danno epiteliale, che non si osserva invece nei trapianti di vie aeree di controlli non CF. Nei pazienti CF, grandi concentrazioni di IL-8 stimolano un influsso massiccio e sostenuto di polimorfonucleati, i cui prodotti sono responsabili di molti reperti patofisiologici della fibrosi cistica.

In breve, la risposta infiammatoria in CF comincia assai presto nella vita, diventa persistente ed è eccessiva relativamente al peso dell'infezione.

Nei pazienti CF, ad uno stadio avanzato della malattia la compromissione della clearance mucociliare e la grave infiammazione delle vie aeree crea delle condizioni favorevoli a che gli esoprodotti batterici inducano una perdita dell'integrità di barriera epiteliale e favoriscano quindi l'accesso dei batteri all'epitelio delle vie aeree, rimodellato con siti cellulari nuovamente esposti all'adesione batterica.

## STRATEGIE ANTI-INFIAMMATORIE

Ci sono numerosi bersagli terapeutici da considerare nel polmone CF, tra cui le proteasi, le citokine pro-infiammatorie ed altre sostanze chemioattraenti, le molecole di adesione, che potenzialmente sono bloccabili al fine di ridurre l'influsso di neutrofili entro le vie aeree e di limitare la perdita di integrità epiteliale a seguito di infezione batterica. Vengono proposte alcune strategie per controllare l'infezione ed attenuare l'infiammazione, con l'obiettivo di limitare il danno ai tessuti dell'ospite. Essi includono la somministrazione per via erosolica di antibiotici, quali la tobramicina, di inibitori dell'elastasi neutrofila, di molecole bloccanti l'adesione batterica, di antagonisti dei recettori LTB4, di lipoxine, di IL-10 antinfiammatorio ricombinante, di deoxiribonucleasi umana ricombinante, di chemokine e di agenti bloccanti la via NF-k? ed infine di molecole in grado di aumentare l'espressione di CFTR e mantenere l'integrità dell'epitelio.

Una grande quantità di domande attendono risposta:
quali test sono da usare al fine di valutare l'infiammazione e misurare gli effetti della terapia antinfiammatoria nei pazienti CF?
è necessario usare farmaci antinfiammatori ad uno stadio molto precoce della fibrosi cistica?
qual è la specifica relazione tra una riduzione dell'infiammazione polmonare e l'effetto clinico?

# Cosa apprendere dal registro dei pazienti CF degli USA

*Hebe B. Quinton, Northern New England Cystic Fibrosis Consortium, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Department of Medicine, Lebanon, New Hampshire*

## LA FONDAZIONE PER LA FIBROSI CISTICA DEGLI STATI UNITI

Un gruppo di genitori motivati creò nel 1955 la Fondazione Statunitense per la Fibrosi Cistica (CFF). Il gruppo si dette una chiara missione: sviluppare i mezzi per curare e controllare la fibrosi cistica e per migliorare la qualità di vita delle persone con la malattia. Per realizzare questa missione la Fondazione CF ha costituito una rete di più di 115 centri di cura accreditati nell'intero territorio degli Stati Uniti finalizzata a rispondere ai bisogni specifici della popolazione CF. La massima parte

delle cure per la CF negli Stati Uniti viene attuata presso uno di questi centri clinici accreditati, che dispongono di equipes multidisciplinari di clinici, nutrizionisti, psicologi e fisioterapisti, dotati delle conoscenze necessarie per comprendere tutti i bisogni particolari dei pazienti CF. Dal 1990 la proporzione di pazienti che superano i 18 anni di età, è aumentata dal 30% al 40% e la CFF ha incoraggiato i centri a creare programmi assistenziali per adulti. La Fondazione CF fornisce anche finanziamenti ai ricercatori che operano per trovare una soluzione di cura si è attivata assieme alle compagnie farmaceutiche per accelerare lo sviluppo di nuovi antibiotici ed altri farmaci per trattare i sintomi della CF.

## IL REGISTRO DEI PAZIENTI CF DEGLI STATI UNITI

Più di trenta anni fa la Fondazione CF avviò un Registro dei Pazienti per monitorare lo stato di salute dei pazienti CF negli Stati Uniti. Oggi, le informazioni che provengono da più di 23.000 pazienti in cura presso un centro CF accreditato dalla Fondazione, vengono raccolte e incluse annualmente nel database del Registro dei Pazienti. Le informazioni raccolte includono: residenza, altezza, peso, genere, genotipo, risultati dei test di funzione polmonare, culture dello sputo, assunzione di enzimi pancreatici, lunghezza delle ospedalizzazioni, cure endovenose a domicilio e complicazioni correlate a CF.

Le informazioni che vengono raccolte attraverso il Registro dei Pazienti, sono importanti per identificare tendenze e comportamenti nella fibrosi cistica che potrebbero portare a migliorare trattamenti. Poiché la maggior parte dei centri di cura CF accreditati dalla Fondazione seguono meno di 100 pazienti ciascuno, è veramente arduo comprendere quali possano essere i trattamenti migliori basandosi solo sui dati di singoli centri. Tuttavia le informazioni raccolte da più di 23.000 pazienti su tutta l'area nazionale hanno fornito nuove conoscenze sull'epidemiologia della fibrosi cistica, hanno delineato dei miglioramenti nelle cure, hanno influenzato lo sviluppo di nuove terapie e sono state utilizzate per disegnare studi clinici mirati ad aiutare le persone con CF.

## LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA E MIGLIORAMENTO DEGLI ESITI

La CFF tiene periodicamente degli incontri di esperti per esaminare lo stato di evidenza per le cure CF nella letteratura scientifica. Questi gruppi hanno pubblicato una serie di linee guida per la pratica clinica CF mirate ad assistere gli operatori sanitari nel fornire le cure migliori per i loro pazienti. Come risultato dell'implementazione di queste raccomandazioni, la sopravvivenza attesa dei pazienti CF è costantemente aumentata negli Stati Uniti, da circa 25 anni di età media nel 1985 ad oltre 32 oggi. A seguito del grande lavoro svolto per migliorare la nutrizione, le persone con CF sono oggi più vicine alla media della popolazione generale per quanto riguarda i percentili del peso. La figura 2 mostra il miglioramento ottenuto nell'ultima decade dal momento in cui è stata pubblicata la prima stesura delle linee guida per la nutrizione. Ancora, le persone CF nascono abitualmente più basse di quelle senza CF e molte di loro continuano ad aver problemi nell'assorbimento dei nutrienti e nel guadagno di peso. Una volta diagnosticati e trattati, i bambini con CF raggiungono il loro percentile di peso più alto intorno ai 4 anni di età. C'è un costante declino dopo quell'età: noi abbiamo bisogno di capire perché i bambini "perdono terreno" dopo i primi quattro anni, e quindi lavorare per rallentare o fermare quella tendenza, includendo l'assunzione di alimenti supplementari, supporti sociali ai familiari e modificazioni del comportamento. Il Registro dimostra in maniera consistente la relazione esistente tra una buona nutrizione e il miglioramento della funzione polmonare nonché della sopravvivenza. Il problema della scarsa nutrizione e del peso continua nell'età adulta. Nei pazienti CF tra 18 e 30 anni di età il 40% si trova nel bisogno di una intensiva riabilitazione nutrizionale, un altro 20% è a rischio di aver bisogno di riabilitazione intensiva.

Nella popolazione CF tra il 1990 e il 2002 c'è un miglioramento nella funzione polmonare. La FEV1 media è migliorata da 5 a 10 punti di percentuale per tutte le età dai 6 ai 30 anni a partire dal 1990, fermo restando che la funzione polmonare declina comunque in media di circa il 2% per anno.

## OPPORTUNITÀ PER ULTERIORI MIGLIORAMENTI

Quando noi compariamo gli esiti ottenuti dai diversi centri clinici di cura, risulta chiaro che alcuni svolgono un lavoro migliore nell'assistenza dei loro pazienti, i quali stanno raggiungendo una maggiore longevità. Analizzando bene la situazione, ci si accorge che, c'è una incontrollata variabilità nell'applicazione di alcuni elementi delle linee guida: alcune terapie di efficacia provata, come l'alfa-dornasi (pulmozyme) o la tobramicina per aerosol (TOBI) sono sottoutilizzate, complicanze quali il diabete correlato a CF sono sottodiagnosticate, e lo stato nutrizionale non è adeguatamente valutato e supportato. Come risultato di questa analisi, la Fondazione CF sta sponsorizzando gli sforzi per aiutare le equipes dei centri ad imparare l'una dell'altra come fornire cure CF esemplari. La CFF pensa che nel corso dei prossimi 5 anni l'attesa di vita dei pazienti CF possa essere aumentata di ulteriori 5/10 anni, attraverso una consistente implementazione delle cure cliniche basate sull'evidenza scientifica.

## SETTE OBIETTIVI PREGNANTI

L'assistenza ai pazienti con malat-

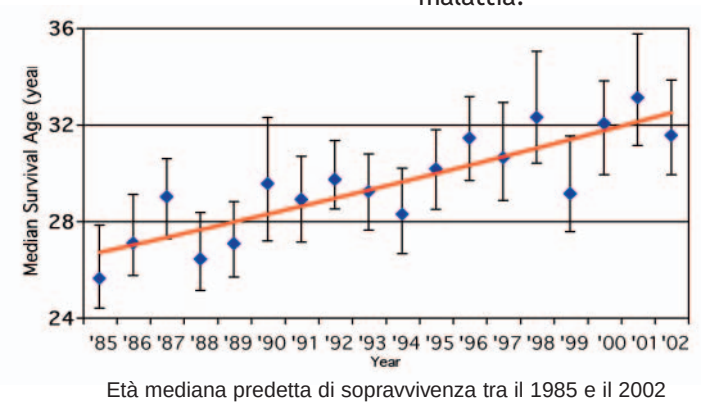
tia cronica è una sfida speciale negli Stati Uniti, dal momento che in questa nazione il sistema sanitario è stato concepito per trattare le malattie acute. Le linee guida suggeriscono che i pazienti siano visitati ogni tre mesi, poiché l'assistenza CF richiede un lavoro quotidiano e la massima parte delle cure si basa sull'auto-gestione del trattamento. La CFF sta per diffondere un modello di assistenza che è centrato sul paziente, laddove il paziente e la famiglia sono essi stessi responsabili delle cure, della sicurezza e del controllo del piano di cura, in collaborazione con l'equipe del centro clinico. La CF Foundation è impegnata a sostenere pazienti e famiglie e le loro equipe assistenziali nel creare il miglior sistema di assistenza possibile per la CF. La migliore cura deriva dall'insegnamento tratto dall'analisi del Registro dei Pazienti e dalla ricerca di base e del mettere in pratica quell'insegnamento nell'assistenza CF sia in ospedale che a casa.

La CFF si è data per questo i seguenti obiettivi:

1. I pazienti e le famiglie sono partners a tutto campo con l'equipe del centro di cura nel trattamento di questa malattia. L'informazione e la comunicazione sarà data in un contesto aperto e di fiducia cosicché ogni paziente ed ogni famiglia potranno essere coinvolti nelle cure al livello che essi desiderano. Le cure saranno rispettose delle preferenze individuali del paziente, dei suoi bisogni e dei suoi valori.
2. I bambini e gli adolescenti avranno una normale crescita e un normale stato nutrizionale. Lo stato nutrizionale degli adulti sarà mantenuto il più vicino possibile alla norma.
3. Tutti i pazienti riceveranno terapie appropriate per mantenere la funzione polmonare e per ridurre gli episodi acuti di infezione. Le esacerbazioni polmonari saranno individuate precocemente e trattate aggressivamente per far ritornare i pazienti ai livelli precedenti di funzione respiratoria.
4. I medici ed i pazienti saranno insieme ben informati e collaboreranno nel ridurre l'acquisizione di batteri patogeni respiratori, particolarmente P. aeruginosa e B. Cepacia.
5. I pazienti saranno identificati e trattati aggressivamente per le complicanze della malattia, particolarmente per il diabete CF-dipendente.
6. I pazienti in condizioni gravi saranno ben supportati dalla loro equipe CF nell'affrontare decisioni circa il trapianto e le cure della fase terminale.
7. I pazienti avranno accesso a terapie appropriate, trattamenti e sostegni indipendentemente dalla razza, dall'età, dalle condizioni economiche e sociali.

## SISTEMI DI INFORMAZIONE CLINICA

Il curare pazienti con fibrosi cistica richiede informazione aggiornata circa il loro stato. Il sistema sanitario degli Stati Uniti non ha alcun database nazionale che risponde a questo bisogno. La CF Foundation ha trasferito il suo Registro dei Pazienti CF ad uno strumento basato su un sistema Internet (un sito web). Questo permette ai curanti un immediato accesso all'informazione sui loro pazienti: ad esempio, fornisce grafici sullo stato nutrizionale e sulla funzione polmonare, elenchi di complicanze e risultati delle culture batteriche. Un infermiere può stampare i nomi dei pazienti che debbono fare degli esami o prenotarne una visita al centro. Il sito internet include inoltre tutte le linee guida di pratica clinica e molti strumenti di educazione per i pazienti. Il sito permetterà anche ai centri di creare dei reports che sintetizzano i vari processi chiave e le misure di esito, cosicché il direttore di un centro può rispondere alla domanda " dove stiamo andando?" e " è meglio di prima?". I dati condivisi sullo stato delle cure rinforzerà ulteriormente i pazienti nella gestione della loro malattia.



Età mediana predetta di sopravvivenza tra il 1985 e il 2002

*Una veduta della sala del Seminario nella sessione divulgativa.*

# Birmingham: XVII° congresso europeo fibrosi cistica

*Ingresso dell'International Convention Center*

Birmingham, la seconda città dell'Inghilterra, è stata la capitale europea della rivoluzione industriale di due secoli or sono. Dell'antica città medioevale nulla rimane ma rimangono i segni significativi di quell'epoca industriale caratterizzata da fabbriche, magazzini, pittoreschi canali di collegamento tra gli opifici e il mare. Su quei canali è sorto il palazzo dei congressi, l' "International Convention Center", nel quale si è svolto il 27° congresso europeo fibrosi cistica, organizzato dalla Società Europea Fibrosi Cistica (ECFS). Circa 1500 partecipanti, medici, ricercatori, infermieri, fisioterapisti ed altri professionisti attivi nella ricerca e nell'assistenza per la fibrosi cistica. Una cinquantina erano i partecipanti italiani. Il Congresso è stato preceduto da un convegno dell'organizzazione internazionale laica per la fibrosi cistica, denominata Cystic Fibrosis Worldwide.

Il congresso è stata una rassegna di tutti gli aspetti sui quali vertono attualmente gli interessi per questa patologia, sia sotto il profilo degli avanzamenti scientifici che sotto quello della gestione pratica delle cure al malato. Abbiamo chiesto a Filippo Festini di riassumerci il punto sul problema della segregazione dei malati per il controllo dell'infezione, assai dibattuto nel contesto congressuale, ed a tre medici attivi nei centri italiani CF (Rolando Gagliardini di Ancona, Gianluigi Grzincich di Parma e Rita Padoan di Brescia) di sintetizzare le tre informazioni raccolte nel congresso che più si sentirebbero di riferire ai loro pazienti e colleghi.

## La segregazione, una misura di prevenzione della diffusione dei patogeni respiratori in fibrosi cistica *a cura di Filippo Festini*

Il termine "segregazione", ormai divenuto di uso comune tra gli operatori sanitari in ambito FC, sta ad indicare la separazione dei pazienti tra di loro, sia individualmente che per gruppi omogenei, in particolare durante la loro permanenza nei luoghi di cura (reparti di degenza, ambulatori).

*Filippo Festini - Infermiere professionale presso il Centro CF di Firenze e coordinatore del Gruppo Europeo Infermieri CF*

La pratica della segregazione si è andata progressivamente diffondendo nei centri FC di tutto il mondo a partire dagli anni '80. In quel periodo vari studi hanno iniziato a riportare il verificarsi di epidemie di alcuni patogeni respiratori (Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia cepacia) all'interno di Centri FC e di campi di vacanza per ragazzi fibrocistici; grazie a tecniche di epidemiologia molecolare, è stata provata la presenza di ceppi identici di tali microrganismi in pazienti FC diversi, evidenziando quindi la possibilità di una loro trasmissione da paziente a paziente. Studi di follow up successivi hanno associato sia B. cepacia (BC) che P.aeruginosa (PA) ad un peggiora-

*Il Centro Internazionale Congressi, sede del 27° Congresso Europeo CF*

mento delle condizioni cliniche ed ad un'aumentata mortalità delle persone FC. In particolare, BC è dotata di una resistenza intrinseca ai maggiori antibiotici mentre PA può acquisirla e ceppi già resistenti possono essere trasmessi con facilità ad altre persone FC. I contatti prolungati, ravvicinati e ripetuti sono stati messi in evidenza da vari studi come fattori di rischio per la trasmissione in particolare di BC ma anche di PA tra persone con FC.

La separazione delle persone FC tra di loro sulla base dello status microbiologico delle loro vie respiratorie si prefigge quindi l'obiettivo di ridurre il rischio di trasmissione dei germi patogeni respiratori tra fibrocistici laddove maggiore è la possibilità che essi si incontrino, cioè nei luoghi di cura. I modi in cui la segregazione viene attuata può variare nei vari Centri FC; in generale, per i pazienti ricoverati essa include l'uso di stanze di degenza singole e l'utilizzo di accorgimenti per limitare gli spostamenti e l'interazione tra di loro dei pazienti FC durante il ricovero. Per quanto riguarda l'ambulatorio, la segregazione viene attuata generalmente programmando gli appuntamenti in giorni o fasce orarie o anche in locali diversi a seconda del microrganismo rilevato nell'ultima coltura dell'escreato dei pazienti.

Numerosi studi hanno portato dati convincenti a supporto dell'efficacia del modello organizzativo basato sulla segregazione, come ad esempio le esperienze dei centri FC di Copenaghen e di Manchester e lo studio sullo screening del Wisconsin. A causa della loro natura prevalentemente osservazionale questi studi non hanno un valore di prova scientifica forte: essi tuttavia forniscono probabilmente il massimo livello di evidenza ottenibile, dato che non è proponibile su questo argomento uno studio clinico randomizzato.

Tutte le linee guida sulla prevenzione delle infezioni respiratorie in FC attualmente esistenti raccomandano di attuare una qualche forma di segregazione nei luoghi di cura. Le linee guida della CFF americana (2003) danno indicazione di separare da tutti gli altri solo i pazienti con batteri dotati di resistenza intrinseca o acquisita cioè BC complex, S.aureus meticillino-resistente (MRSA) e PA multiresistente agli antibiotici. Le linee guida della CF Trust britannica (2001) invece suggeriscono di tenere anche i pazienti con PA non resistente separati dai pazienti che non hanno ancora acquisito tale patogeno. Le recenti linee guida della francese AFLM (2004) raccomandano invece di tenere separati i pazienti suddividendoli in quattro gruppi a seconda del rischio rappresentato dal patogeno ospitato: gruppo 1- S.aureus ed altri saprofiti sensibili agli antibiotici; gruppo 2- PA sensibile agli antibiotici, gruppo 3- PA resistente, MRSA, A. xylosoxidans, S. maltophilia; gruppo 4- BC complex (il complesso delle varie specie di B. cepacia).

Il tema della segregazione è stato oggetto di alcune comunicazioni al Congresso Europeo della FC tenutosi a Birmingham nel giugno scorso. In un workshop apposito è stato presentato il Consensus della European CF Society sulla prevenzione delle infezioni respiratorie in FC. Il documento (che sarà prossimamente pubblicato sul JCF) indica nella segregazione una misura efficace per prevenire l'infezione crociata di BC complex e di PA tra pazienti FC e raccomanda la separazione dei pazienti con questi patogeni dagli altri. Un altro workshop è stato dedicato più specificamente alle conseguenze delle pratiche di segregazione adottate nei centri FC; un interessante studio tedesco ha messo in evidenza che le temute conseguenze psicologiche negative della segregazione (sentimenti di isolamento e discriminazione nelle persone colonizzate da patogeni respiratori, interruzione dei contatti sociali con le altre persone FC) non sembrano aver avuto il rilievo che ci si attendeva, anche se la sempre maggiore diffusione di informazioni non sempre corrette sulle infezioni in FC sembra aver portato ad un inatteso fenomeno di "pseudomonas-fobia" tra le famiglie di bambini FC non colonizzati e ad eccessi nell'attuazione di misure di prevenzione. Due esperienze presentate dai Centri FC di Liverpool e di Manchester (dove negli anni scorsi si erano verificate importanti epidemie di P.aeruginosa multiresistente) hanno portato dati che sembrano confermare l'efficacia della segregazione nell'interrompere le epidemie di ceppi virulenti di PA e nel ridurre l'incidenza e la prevalenza di nuove infezioni dovute a tali ceppi. Uno studio multicentrico belga ha dimostrato la presenza di ceppi comuni di PA in gruppi di pazienti FC belgi di centri diversi individuando in contatti stretti e ravvicinati tra pazienti le possibili circostanze del verificarsi della trasmissione crociata. Un contributo presentato da fisioterapisti inglesi ha proposto soluzioni organizzative per consentire il mantenimento della segregazione anche per quelle attività di riabilitazione respiratoria che si svolgono al di fuori del Centro FC (nella fattispecie, esercizio fisico svolto in palestre pubbliche): non vi sono problemi per la trasmissione di patogeni da persone FC a persone senza FC.
Durante la sua relazione in una delle sessioni plenarie, anche il Prof. J. Govan, dell'Università di Edimburgo, dopo aver ripercorso le tappe storiche della lotta alle infezioni da patogeni respiratori in FC si è soffermato sul tema della segregazione. Di fronte all'evidenza di infezione crociata tra persone FC -ha detto l'autorevole ricercatore- ed anche in considerazione del fatto che non è

possibile avere una certezza assoluta sul microrganismo di cui una persona FC può essere portatore in un dato momento, l'atteggiamento più giusto è quello di adottare il massimo di precauzione: quindi la segregazione deve essere considerata l'opzione più sicura per i nostri pazienti.

In generale, dai contributi presentati al Congresso viene confermato che, pur in assenza di prove scientifiche forti, la comunità scientifica FC considera ormai la segregazione un'arma importante nella prevenzione delle infezioni da patogeni respiratori, i cui eventuali svantaggi sono superati dai benefici. L'unico aspetto oggetto di discussione rimane quello dei soggetti a cui estendere tale misura, ovvero, in quali "coorti" (cioè categorie definite dal tipo di batterio ospitato dal paziente) vanno suddivisi e tenuti separati tra di loro i pazienti. Tuttavia, almeno a livello europeo, l'orientamento che si sta maggiormente affermando è quello di separare nei luoghi di cura i pz con BC complex tra di loro e da tutti gli altri, e di cercare di mantenere isolati dagli altri "a coorti" rispettivamente: i pazienti non colonizzati o con batteri saprofiti sensibili agli antibiotici; i pazienti con PA sensibile ad antibiotici; i pazienti con germi resistenti agli antibiotici.

Va sempre tenuto presente, tuttavia, che la prevenzione delle infezioni respiratorie in FC è una strategia multifattoriale di cui la segregazione rappresenta solo uno degli aspetti, ma di cui fanno parte anche l'adozione di specifiche misure igieniche, organizzative e di sorveglianza microbiologica da parte dei centri, il rispetto da parte dei pazienti, famigliari e personale di particolari regole igieniche e di norme comportamentali e per tutti una accurata igiene delle mani.

# Tre medici per tre informazioni dal Congresso

*Rolando Gagliardini (Medico responsabile del Centro CF di Ancona)*

*Rolando Gagliardini*

## 1. Quale ruolo per il glutatione (GSH) e gli antiossidanti nella fibrosi cistica?

Lo stress ossidativo è una condizione fisio-patologica che deve essere limitata nel tempo e non prevalere, in quanto rappresenta un eccesso di ossidazione e/o una riduzione della capacità di smorzamento (quenching) di tutto il complesso di antiossidanti del nostro organismo. Quando gli antiossidanti non riescono a smaltire l'eccesiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno, come nei processi infiammatori intensi, si ha una condizione di stress ossidativo. Nella fibrosi cistica (CF), dove i processi infiammatori sono elevati, lo stress ossidativo è molto alto e per tale motivo notevole interesse ha suscitato lo studio di Bishop con il glutatione ridotto (GSH), che sembra produrre importanti effetti positivi nel CF. Il GSH infatti è uno dei principali antiossidanti presenti nell'organismo, è ubiquitario, è un mucolitico naturale, regola la risposta immunitaria e protegge le proteine dallo stress ossidativo. Nel polmone del CF i livelli di glutatione sono estremamente bassi, probabilmente anche in relazione al difetto della CFTR.
Bishop ha condotto un interessante trial clinico randomizzato, controllato con placebo. Ha trattato 10 pazienti CF con GSH per aerosol per 8 settimane e 9 pazienti sono stati trattati con placebo. Le conclusioni dello studio hanno evidenziato un miglioramento significativo per quanto riguarda le prove di funzionalità respiratoria, i sintomi respiratori ed il numero delle riacutizzazioni infettive. Inoltre alcuni pazienti con scarsa crescita hanno assunto GSH per via orale con notevole miglioramento dell'appetito e della crescita staturo-ponderale, senza evidenti effetti collaterali. I risultati mostrati da questo studio con un numero ristretto di pazienti sono molto eclatanti e sicuramente andranno effettuati altri trials clinici per definire l'efficacia, la sicurezza e la dose ottimale di questo importante antiossidante.
La problematica è molto attuale e dovrà essere anche approfondito il tema dei vari tipi di antiossidanti con le relative indicazioni: ognuno infatti ha tropismo ed azione specifici sui singoli organi ed apparati.

## 2. Il salmeterolo è utile anche nella fibrosi cistica

Il salmeterolo è un beta2-agonista a lunga durata d'azione con effetto broncodilatante, che viene usato abitualmente nei soggetti asmatici. Recentemente sono stati scoperti altri effetti del salmeterolo. Nel 2003 Taouil e coll hanno dimostrato che l'espressione della CFTR nelle cellu

le epiteliali dell'apparato respiratorio aumenta dopo esposizione ad un beta2-agonista "long-acting" come il salmeterolo. Nel 2004 Coraux e coll hanno evidenziato che il salmeterolo protegge l'integrità dell'epitelio respiratorio contro i fattori di aggressività batterica. Sembra esistere una relazione tra CFTR e recettore di membrana dei beta2-agonisti: la proteina CFTR cioè viene attivata quando tali recettori sono esposti a questi broncodilatatori.

Sulla base di queste premesse Castillon e coll dell' Inserm di Reims (Francia) hanno presentato uno studio in cui hanno valutato gli effetti del salmeterolo messo a contatto con cellule dell'epitelio respiratorio umano. In particolare hanno valutato la secrezione di cloro cAMP-indotta dopo incubazione di 24 ore con salmeterolo in cellule di epitelio respiratorio non CF, epitelio respiratorio CF ed epitelio respiratorio CF corretto con terapia genica (mediante vettore Lentivirus). Gli autori hanno dimostrato che dopo incubazione con salmeterolo la secrezione di cloro è aumentata del doppio nelle cellule dell'epitelio respiratorio non CF e in quelle CF corrette con terapia genica. La terapia genica e la somministrazione di salmeterolo sembrano avere quindi un effetto sinergico, con relativo ulteriore incremento della percentuale di CFTR resa funzionante. Questo effetto potrebbe avere sviluppi interessanti in futuro.

## 3. Terapia anti-pseudomonas: raccomandazioni del French Consensus Group

Un interessante simposio ha illustrato l'approccio alla terapia anti-pseudomonas in alcuni paesi europei. Il prof. Navarro (Parigi) ha esposto le raccomandazioni del "French Consensus Group". Per la diagnosi di infezione da Pseudomonas aeruginosa. (PA), sono necessari criteri clinici (peggioramento acuto dello stato di salute), criteri batteriologici (impiego anche del broncolavaggio alveolare) e criteri sierologici (monitoraggio degli anticorpi anti PA ogni 3-4 mesi). Il French Consensus Group raccomanda una strategia aggressiva per il trattamento dell'infezione precoce da PA. È prevista una terapia con 2 antibiotici endovena ad es. ceftazidime ad infusione continua e tobramicina in singola dose giornaliera per 14-21 giorni, seguiti da antibiotici per via inalatoria per almeno 3-6 mesi. Le riacutizzazioni vanno trattate con biterapia endovenosa (beta-lattamici + tobramicina per almeno 14 giorni). Per i ceppi multiresistenti è stata proposta una terapia non validata con 3 farmaci, con aggiunta di ciprofloxacina orale alla biterapia oppure colistina per via endovenosa. La terapia di mantenimento con tobramicina per aerosol (TOBI) a mesi alterni, nei bambini sopra i sei anni di età, può rappresentare un' alternativa efficace ai cicli endovenosi. Possono essere aggiunti macrolidi per l'infezione cronica. La loro efficacia va valutata ogni 3 mesi.

Le relazioni di Navarro e degli altri esperti europei testimoniano come il problema della terapia anti-pseudomonas nella fibrosi cistica sia molto attuale. Ci sono aree di incertezza sulla terapia dell' infezione precoce da PA e sulla selezione dei pazienti da sottoporre ad antibiotici per via inalatoria. Il dibattito è aperto e sono necessari ulteriori trials clinici per la definizione dell'efficacia di un determinato regime terapeutico.

*Gianluigi Grzincich (Medico Responsabile del Centro CF di Parma)*

*Gianluigi Grzincich*

## 1. Curcumina

Nell'ambito della ricerca di nuovi trattamenti per la cura della FC, un gruppo di ricercatori dell'università di Yale, USA, ha recentemente pubblicato uno studio molto promettente sulle proprietà della curcumina, uno dei principali componenti della curcuma domestica ( o zafferano indiano), una spezia molto usata nella cucina africana e orientale. Secondo questi ricercatori infatti la curcumina nei topi affetti da FC sarebbe in grado di correggere quasi completamente il difetto nelle cellule del naso e dell'intestino, aiutando la proteina CFTR alterata a raggiungere il posto corretto alla superficie della cellula, in termini tecnici funzionando cioè da "chaperon molecolare". Tenendo presente che la curcumina è già usata nell'uomo, sia in certi cibi che in altri trials farmacologici, la sua applicazione nella pratica clinica potrebbe essere molto più rapida rispetto a farmaci del tutto sconosciuti. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che ne dimostrino sia l'efficacia che l'assenza di effetti collaterali anche nell'uomo.

## 2. Nuovi sistemi di aerosolterapia

In attesa di nuovi trattamenti mirati a risolvere il difetto cellulare, si insiste ancora sull'importanza della terapia antibiotica per via inalatoria per il controllo dell'infezione cronica da Pseudomonas, cercando di ottimizzare l'apparecchio per aerosol-terapia in modo da aumentare l'efficacia (penetrazione del farmaco nei polmoni), abbreviare il tempo di esecuzione e migliorare la compliance, ridurre lo spreco di farmaco e di conseguenza la

spesa sanitaria. Per questo sono stati creati dei sistemi per aerosol ad erogazione controllata che sono attivati dal respiro, adattati al pattern respiratorio individuale e soprattutto consentono l'erogazione del farmaco solo in fase inspiratoria e la interrompono durante l'espirazione, riducendo al minimo la perdita di farmaco e la contaminazione ambientale. Questi apparecchi (non ancora in commercio in Italia) si basano su un sistema di inalazione computerizzato, predeterminato e specifico per il singolo antibiotico, in cui il volume da inalare viene individualizzato in base alla capacità inspiratoria del soggetto. Un ulteriore sviluppo della tecnologia della via inalatoria potrebbe essere l'uso di antibiotico (colimicina, tobramicina) in polvere micronizzata per inalazione.

## 3. Prevenire la malnutrizione

Accanto al problema respiratorio, il miglioramento dello stato nutrizionale del paziente FC rimane una delle sfide principali non solo nelle fasi avanzate, in cui è esso è strettamente correlato alla sopravvivenza ma anche nelle fasi iniziali, in cui è stato per la prima volta dimostrato l'esistenza di una associazione tra malnutrizione e deficit della funzione cognitiva. Pertanto appare importante non solo trattare sul piano medico la malnutrizione ma anche prevenirla individuando sul piano psicologico eventuali comportamenti alimentari aberranti.

*Rita Padoan (Responsabile del Servizio di Supporto CF di Brescia)*

*Rita Padoan*

## 1. Test del sudore: qualità del l'esame e nuovi valori di riferimento

Il test del sudore, gold standard per la diagnosi di FC, ha quasi 50 anni, ma non li dimostra, poiché è ancora oggetto di studio, valutazioni e riflessioni, e presenta anche qualche novità. Due poster, uno tedesco (nr 444, L.Naerlich) ed uno svedese (nr.441, BM Jakobsson), hanno posto l'accento sulla qualità del test eseguito in Germania e in Svezia, riportando i dati di due studi multicentrici che hanno indagato le diverse procedure e le metodiche messe in atto nei diversi centri specialistici per la CF nei due paesi, e hanno confrontato le risposte con le linee guida per l'esecuzione del test pubblicate dalla NCCLS ( www.nccls.org, document C34-A) o le linee guida UK pubblicate su ADC 2003;88:1126 e sul sito www.acb.org.uk .
I risultati sono davvero poco confortanti per i centri svedesi e tedeschi: nessuno dei diversi punti indagati dal questionario, nessuno!, viene affrontato in maniera corretta nella pratica quotidiana nella totalità dei centri che hanno partecipato allo studio, anzi, dalle risposte al questionario si potrebbe ricavare l'impressione che il test del sudore sia ancora tutto da scoprire e da mettere a punto perché sia un mezzo diagnostico davvero affidabile.

In Germania, nella maggior parte dei centri che hanno risposto al questionario non sono risultate corrette o aderenti alle linee guida: la metodica di raccolta e il tempo di raccolta del sudore; i metodi di analisi (la clorurimetria, l'unico accettato dalla NCCLS, è praticato solo nel 58% dei laboratori dei centri accreditati per la CF); il range di riferimento. che per i valori patologici non è risultato omogeneo
I maggiori problemi riscontrati in Svezia sono invece stati: il numero minimo di test che un laboratorio deve eseguire per anno e il numero minimo per ogni operatore per anno, avendo verificato che sia l'uno che l'altro non sempre vengono rispettati; il metodo di analisi (né la sola conduttivimetria né il solo sodio sono il metodo di valutazione dell'escrezione di ioni con il sudore, secondo le linee guida).Nonostante questo, alcuni centri per la FC non eseguono il corretto metodo di analisi, che è la valutazione del cloro.

Inoltre, il prof. Cassiman, nella sua lettura, "A chi, quando, e come deve essere eseguita l'analisi genetica per CF ?", nella sessione dedicata alle forme non classiche di CF, ha chiaramente segnalato che i soggetti sintomatici, bambini ed adulti, con cloro nel sudore superiore a 30 mEq/L dovrebbero essere sottoposti ad indagine genetica, poiché è ormai provato che numerose mutazioni del gene CFTR modificano solo in parte l'escrezione del cloro nel sudore e non permettono di ottenere un test francamente patologico secondo i parametri già consolidati (> 60 mEq/L) e perché nel range 30-60mEq/L si ritrovano soprattutto le forme atipiche, non classiche di malattia, che rischiano di non essere correttamente diagnosticate.

Se da una parte, quindi, nell'ultimo periodo sono diverse e autorevoli le indicazioni a considerare patologico per l'escrezione del cloro nel sudore il valore superiore a 30mEq/L (particolarmente nei neonati), dall'altra il riconoscere i problemi della qualità nell'esecuzione dello stesso, documentati dai lavori tedesco e sve-

dese, devono essere ben presenti a chi si occupa di CF. Il clinico, che corre il rischio, per porre diagnosi di FC, di affidarsi ai risultati di un esame non correttamente condotto e erroneamente valutato, deve essere ovviamente a conoscenza di quanto avviene (in termini di valutazione della qualità) nel laboratorio di diagnosi del suo Centro.

## 2. Importanza dei Registri nazionali e proposta di registro europeo

Si sono tenute nell'ambito del congresso due sessioni dedicate ai Registri europei CF: la prima, organizzata da E. Kerem, aveva lo scopo di presentare i diversi registri nazionali esistenti in Europa e mettere a fuoco le problematiche insorte nel costituire un registro per CF. Sono stati inoltre presentati alcuni dati dai registri inglese, tedesco, belga, danese, francese, italiano. La seconda sessione, dedicata alla sopravvivenza in FC, con presentazione dei dati, molto promettenti, dei registri francese ed inglese, che dimostrano un costante miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti CF negli anni. Infatti, in Francia l'età media alla morte è passata dai 15 anni del 1992 ai 25 del 2001. E' inoltre in corso uno studio sovranazionale, gestito dal registro francese, sulla mortalità in Europa negli ultimi anni (dal 1999 al 2002), che vede cooperare Francia, Inghilterra, e Italia.

La speranza e gli sforzi sono volti alla costituzione di un unico registro europeo, che possa raccogliere dati di tutti i pazienti CF europei, in modo tale da poter ricavare informazioni su quali siano le più efficaci politiche sanitarie ( per esempio screening si/no; centri pediatrici/adulti; dimensione dei Centri; numerosità del personale per numero di pazienti; ecc) o le migliori strategie terapeutiche che garantiscano i migliori risultati. E' infatti solo mettendo assieme i dati clinici ed epidemiologici di un gran numero di pazienti che potremmo avere in futuro risposte alle domande che ci poniamo, e dall'analisi dei dati sorgeranno nuove domande che interrogheranno sulle scelte terapeutiche: è per esempio emerso dai dati del registro inglese che i soggetti CF con diabete hanno diversa evoluzione in termini di funzione respiratoria rispetto al loro essere maschi o femmine, e non all'essere cronicizzati da Pseudomonas. Le domande sono quindi rivolte alla nostra politica di diagnosi precoce e trattamento del diabete. Le femmine devono essere indagate o curate in maniera diversa rispetto ai maschi per prevenire il peggioramento polmonare?

## 3. Proteina CFTR: non solo cloro e sodio, ma anche glutatione

E' ormai chiaro che la proteina CFTR non è solo un canale del cloro, è dimostrata la sua funzione regolatrice su altri canali ionici, come l'EnaC (canale per il sodio), si sa che essa regola la secrezione di altre proteine, ma un nuovo compito è stato in maniera convincente dimostrato dalla dr.ssa Amaral: la CFTR è anche un trasportatore di bicarbonato e di glutatione (GSH). Il GSH è necessario per produrre GSNO, riserva di NO (cioè di ossido nitrico), necessario per il rilasciamento della muscolatura liscia e importante agente battericida. Il GSNO è un composto endogeno, il cui livello è basso in CF. L'importanza del GSH nella fisiopatologia del danno polmonare CF si sta chiarendo a poco a poco, passando dagli studi in vitro alle valutazioni in vivo.

Uno studio multicentrico tedesco ha valutato le modificazioni nei costituenti del liquido raccolto mediante lavaggio broncoalveolare prima e dopo somministrazione aerosolica di GSH, dimostrando un incremento nei valori dei linfociti CD4+ e CD8+ e dei loro recettori CCR5, cioè dimostrando un ruolo immunoregolatore del GSH. Inoltre Bishop (Columbia University, New York) ha presentato i dati di uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, che valutava l'efficacia della somministrazione di GSH per via inalatoria a pazienti CF, dimostrando miglioramento sia nella funzione respiratoria che nell'incremento ponderale. Nel medesimo poster erano evidenziati due casi clinici, una ragazza di 23 anni con interessamento polmonare severo e un bambino di un anno con stentata crescita nonostante le adeguate terapie. Ambedue hanno dimostrato un miglioramento quasi stupefacente dopo l'introduzione di GSH orale e per via inalatoria, con incremento della funzione respiratoria, facilitazione nella clearance mucociliare (cioè rimozione dei secreti bronchiali), maggior energia.
Sembra quindi che una nuova strada terapeutica si possa intravvedere da questi studi preliminari.

*La National Library a Birmingham*

*I canali di Birmingham*

# Notizie dalla letteraura scientifica

## Curcumina: da una spezia la possibiltà di correggere il difetto CFTR

La curcumina è un costituente fondamentale di una pianta, la Curcuma longa, le cui radici ed i cui rizomi hanno trovato da moltissimo tempo impiego sia come condimento sia come rimedio curativo nella medicina popolare indiana. Questa pianta, di bellissimo impatto ornamentale, è originaria dell'isola di Giava ed è diffusa nei paesi tropicali, soprattutto in India e nel sud-Pacifico: da noi si chiama Curcuma, tra gli inglesi è denominata "Turmeric". La polvere della radice e del rizoma è denominata anche "Zafferano arabo" o "Zafferano indiano", ma non ha niente a che vedere con il nostro zafferano del risotto alla milanese. E' l'ingrediente fondamentale del curry, cui conferisce un colore amaranto scuro e un sapore particolare. Gli estratti di curcuma hanno avuto largo consumo nella medicina popolare in molte condizioni, soprattutto nel trattamento dei dolori reumatici e delle turbe digestive. Il suo principale costituente terapeutico, la curcumina ha avuto anche un certo numero di pubblicazioni scientifiche, che ne dimostrerebbero una certa attività anti-infiammatoria e anti-ossidante.

*Il fiore della Curcuma longa*

Recentemente un gruppo di ricercatori dell'Università di Yale, nel Connecticut *(Egan ME, Pearson M, Weiner SA ed altri "Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects" Science. 2004;304:600-602)* ha pubblicato interessanti risultati ottenuti in topi CF omozigoti per il gene mutato DF508 CFTR, dopo somministrazione orale di curcumina alle dosi (in proporzione al peso) abitualmente ben tollerate dall'uomo. La curcumina correggeva in questi animali il difetto caratteristico della malattia, dovuto alla mancata funzione della proteina CFTR, cioè la alta differenza di potenziale elettrico negativo a livello della mucosa nasale. Questo effetto non era dimostrabile invece in altri topi che erano completamente privi del gene CFTR. Inoltre la curcumina induceva la comparsa di proteina CFTR DF508 funzionante a livello della membrana apicale di cellule renali di criceto giovane. Tutto ciò lascerebbe intendere che questo farmaco, che è un inibitore di una speciale pompa enzimatica, sia in grado di recuperare la proteina CFTR malconformata, prodotta dalla comunissima mutazione DF508 e di consertirne la maturazione fino alla sua collocazione nella membrana cellulare, dove, pur difettosa, avrebbe comunque una sua funzionalità e potrebbe essere stimolata ad attivarsi di più.

Vedremo in seguito se questi risultati siano riproducibili anche nell'uomo, nel malato di FC: il vantaggio offerto dalla curcumina è che questa sostanza, alle dosi abitualmente impiegate, non ha sostanzialmente effetti collaterali e gode comunque di un uso largamente consolidato anche se ancora maldefinito nei suoi scopi (Al congresso europeo di Birmingham la Dr.ssa Egan ha riferito peraltro che uno studio preliminare su malati FC, somministrando il farmaco per bocca per alcune settimane non ha ottenuto effetti terapeutici sostanziali: la dr.ssa Egan ha peraltro precisato che il farmaco ha una assai scarsa "biodisponibilità", cioè si assorbe poco per via intestinale e bisognerà trovare una formulazione farmaceutica che ne consenta una migliore biodisponibilità).

## Moli1901: un farmaco candidato all'impiego terapeutico in CF mediante stimolazione della secrezione alternativa di cloro

La proteina CFTR rappresenta sulla membrana delle cellule epiteliali il canale principale di secrezione del cloro. Vi sono peraltro altri canali minori che possono collaborare con il CFTR a condurre il cloro ed eventualmente agire di compenso in mancanza del canale principale, come nel caso della fibrosi cistica. Vi sono numerosi studi orientati ad individuare sostanze utili a potenziare la secrezione di cloro da parte di canali alternativi. Tra queste sostanze è in auge da qualche anno un peptide (una specie di piccolissima proteina), derivato da un batterio, denominato dapprima Duramicina e poi Moli1901. In vitro è stata già dimostrata la sua capacità di stimolare la secrezione alternativa di cloro nelle cellule epiteliali ed anche la sua notevole durata di azione.

Nel presente studio, il primo sull'uomo (trial di fase I), un gruppo di ricercatori clinici e fisiologi dell'Università Johns Hopkins di Baltimora *(Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L: A phase I trial of intranasal Moli1901 for cystic fibrosis. Chest 2004;125:143-149)* ha testato la tolleranza e l'effetto del farmaco sulla mucosa nasale a seguito di somministrazione con perfusione continua nel naso a dosi scala-

ri. L'effetto sulla secrezione di cloro è stato valutato mediante la misura del potenziale elettrico della mucosa, le cui variazioni dipendono appunto dal livello di secrezione del cloro. Lo studio è stato condotto su 4 volontari sani e su 4 persone con fibrosi cistica: in entrambi i gruppi è stato evidenziato un effetto del farmaco sulla secrezione di cloro ma nei CF ciò avveniva con dosaggi più alti e con un declino più rapido dell'effetto rispetto ai sani. Certamente il farmaco appare ben tollerato. Questo studio comunque giustifica e incoraggia un successivo studio pilota di efficacia clinica mediante somministrazione aerosolica del farmaco.

## La digitossina imita la terapia genica con CFTR e sopprime la risposta infiammatoria in cellule respiratorie CF

Questo è pressappoco il titolo di una pubblicazione recente *(Srivastava M et Al. Digitoxin mimics gene therapy with CFTR and suppress hypersecretion of IL-8 from cystic fibrosis lung epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:7693-8)*. Lo studio parte dalla considerazione che nella fibrosi cistica vi è una esaltata risposta infiammatoria agli stimoli di alcuni batteri, di cui non è ancora chiara la ragione, ma si pensa che in qualche modo sia legata al difetto genico di base. Il sistema che è al centro "organizzativo" di questa risposta infiammatoria è il cosiddetto sistema NF-kB, a definire e controllare il quale contribuiscono un certo numero di geni, diversi dal gene CFTR (le cui mutazioni sono causa di fibrosi cistica). Questi geni, in causa del difetto del gene CFTR e di conseguenza della proteina CFTR , mancante o alterata, potrebbero essere iperattivi , determinando forse una spinta eccessiva al sistema NF-kB, da cui l'eccesso di infiammazione, che coinvolge soprattutto i polmoni.

Il gruppo di ricercatori americani che ha condotto lo studio in questione ha trovato che la digitossina, un farmaco ricavato dalla digitale ed impiegato , soprattutto nei suoi derivati, per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, sarebbe in grado di ridurre la risposta infiammatoria (testata con i livelli di produzione di IL-8, un potente mediatore di infiammazione) in cellule respiratorie CF in coltura. Questo effetto si avrebbe tramite una azione di inibizione dell'attivazione del sistema NF-kB.

Di notevole interesse appare poi il fatto che i ricercatori abbiano constatato che la digitossina sia in grado di ridurre l'espressione (cioè la manifestazione) di un certo numero di geni, in gran parte gli stessi che vengono espressi in vitro in cellule trattate con terapia genica CFTR. Si sa infatti che vi è una certa interazione tra geni e il trasferimento di una copia di gene normale ad una cellula CF fornisce a quella cellula segnali per il ripristino di geni silenti. Quale relazione abbiano i geni attivati dalla digitossina non ci è dato di sapere, ma è in questo senso che gli autori della pubblicazione osano parlare di una possibile azione della digitossina che imita quella della terapia genica.

Questi sono i dati, del tutto preliminari alla possibilità che la digitossina e i suoi derivati possano diventare una terapia di base o almeno antinfiammatoria della fibrosi cistica. Staremo a vedere il seguito prossimamente.

## Pseudomonas aeruginosa: una comunità di batteri che si difendono contro l'ospite con un sofisticato sistema di comunicazione, il "quorum sensing", che regola l'espressione di geni di virulenza

Vale la pena segnalare questo articolo di messa a punto sullo stato delle conoscenze relative ad un meccanismo importante, che assicura alla Pseudomonas aeruginosa la permanenza nell'albero bronchiale del paziente CF e ne favorisce la virulenza nei confronti dell'ospite, in quanto esso apre anche delle nuove prospettive di trattamento mirato ad un bersaglio nuovo, il "quorum sensing" *(Smith RS, Iglewski BH: Pseudomonas aeruginosa quorum sensing as a potential antimicrobial target. J Clin Invest 2003;122:1460-1465)*.

E' noto che la Ps aeruginosa è un batterio cosiddetto "opportunistico", in grado di infettare solo l'ospite con difetto di difese (come in fibrosi cistica, ustioni, AIDS). Per attuare il piano di infezione la Ps aeruginosa produce una enorme quantità di cosiddetti "fattori di virulenza". Molti di questi sono regolati dal sistema "quorum sensing". E' questo un meccanismo per cui un batterio produce delle piccole molecole diffusibili, chiamate AHL, che vengono riconosciute e captate dai batteri circostanti. Quando la concentrazione di queste molecole aumenta oltre una soglia critica, a causa dell'aumento del numero di batteri, i livelli di queste molecole entro le cellule sono sufficienti ad indurre l'attivazione di geni di virulenza, prima silenti, entro il batterio. Tra i fattori generati da questi geni figurano quelli che inducono la formazione di "biofilm", cioè quella sostanza mucoide che protegge gli aggregati

*Fiore Digitalis purpurea*

batterici (colonie) contro le difese dell'ospite ed anche contro gli antibiotici, in una sorta di resistenza armata. Il "quorum sensing " è dunque un meccanismo di comunicazione tra batteri che li abilita ad agire come comunità nella regolazione di espressione genica. Questo sistema conferisce ai batteri un vantaggio selettivo sulle difese dell'ospite ed è pertanto fondamentale per lo sviluppo della malattia polmonare.

Sono in corso numerosi studi mirati a individuare criteri per colpire questo vitale sistema del batterio, il "quorum sensing", un sistema basato a sua volta su geni batterici capaci di produrre le molecole diffusibili AHL. Le strategie possibili sono: l'impiego di molecole

innocue simili alle AHL ma antagoniste e competitive con queste, l'uso di inibitori specifici delle molecole diffusibili (furanoni alogenati), l'impiego di anticorpi contro le AHL, quello di enzimi che le degradano e infine l'impiego di sostanze che inibiscono l'espressione dei geni del "quorum sensing" (tra queste speciali nucleotidi antisenso). E' possibile che in futuro qualcuno di questi approcci farmacologici, oggi studiati con risultati interessanti sugli animali, possano rappresentare un'alternativa agli antibiotici tradizionali per attaccare la Ps aeruginosa ed in particolare i suoi ceppi multiresistenti.

## Antibiotici in vena: meglio a casa o in ospedale?

Su questo tema si è cimentato uno studio clinico con i pazienti CF seguiti dal Centro Fibrosi Cistica di Manchester in Inghilterra *(Thornton J, Elliott R, Tully MP, Webb AK: "Long term clinical outcome of home and hospital intravenous treatment in adults with cystic fibrosis". Thorax 2004;59:242-246)*. 116 pazienti di età maggiore di 16 anni ricevettero complessivamente in un anno 450 cicli, della durata media di 2 settimane, di antibiotico in vena: 47 di essi furono trattati prevalentemente a casa, 51 prevalentemente in ospedale e 18 in ospedale e a casa in pressoché eguale misura. Come misura principale di esito fu adottata la variazione percentuale di FEV1 dalla media di tutti i valori misurati nell'anno precedente lo studio rispetto al valore misurato alla fine dell'anno di studio.

Nei pazienti trattati prevalentemente a casa si osservò una diminuzione media di FEV1 del 5,8% alla fine dell'anno di studio rispetto alla media dei valori dell'anno precedente, mentre nei soggetti trattati in ospedale si ebbe un miglioramento medio del 4,3%. Fu osservato anche un andamento del peso migliore nei trattati in ospedale rispetto a quelli trattati a casa. Anche il miglioramento di FEV1 osservato alla fine di ciascun ciclo di trattamento era in media maggiore nei trattati in ospedale rispetto ai trattati a domicilio.

Da questo studio sembrerebbe dunque che i cicli antibiotici in vena siano più efficaci se praticati in ospedale che a casa. Altre esperienze , forse meno consistenti e sistematiche di questa, avevano in passato riportato una quasi equivalenza tra i cicli a casa e i cicli in ospedale. Chi ha in altri contesti affrontato questa tematica ha fatto osservare che la decisione di trattare a domicilio richiede prima una attenta valutazione delle attitudini del paziente e della famiglia e richiede comunque un loro consistente addestramento presso un centro di cura ma anche una adeguata supervisione durante il ciclo.

## La polluzione atmosferica ambientale aumenta il rischio di esacerbazioni respiratorie e di deterioramento della funzione respiratoria in CF

Si tratta di uno studio condotto negli Stati Uniti su 18.491 pazienti CF presenti nel registro CF americano negli anni 1999 e 2000 *(Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS ed altri: Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:816-821)*. Lo scopo dello studio era quello di verificare l'entità dell'impatto dell'inquinamento atmosferico sulle esacerbazioni respiratorie e sulla funzione respiratoria dei pazienti. L'esposizione alle particelle inquinanti fu determinata collegando i valori di polluzione atmosferica, rilevate per ciascuna località degli USA dal sistema nazionale di controllo arometrico, con il codice postale di residenza di ciascun paziente.

Lo studio ha dimostrato che un aumento di 10 microgrammi per metro cubo d'aria delle piccole particelle inquinanti era associato con un incremento del 21% di avere due o più esacerbazioni polmonari in un anno, mentre un aumento di 10-ppb di ozono incrementava del 10% il rischio di avere 2 o più esacerbazioni. Inoltre per ogni aumento di 10 microgrammi per metro cubo di particelle inquinanti era associata una caduta media di 24 cc di FEV1.

Questo studio dunque conferma anche per i pazienti con fibrosi cistica quanto evidenziato per altre popolazioni, cioè che l'esposizione a contaminanti atmosferici è associata a un maggior rischio di esacerbazioni polmonari e di declino della funzione polmonare.

# X° congresso italiano FC

A Palermo 27/30 Ottobre 2004

Il Congresso annuale organizzato dal Gruppo Italiano di Studio sulla Fibrosi Cistica riunirà medici ed altro personale dei Centri CF, in un'ottica di forte multidisciplinarietà. Parteciperanno anche ricercatori delle diverse discipline impegnati in campo CF (genetica, biochimica e biologia molecolare, microbiologia etc). L'incontro verterà soprattutto su tematiche di pratica assistenziale. Il Congresso di quest'anno avrà anche un momento sociale di rilievo: infatti, il Gruppo Italiano Fibrosi Cistica (GIFC), inserito attualmente nella Società Italiana di Pediatria (SIP), si trasformerà in una società autonoma, la Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC). In realtà, Il mondo della fibrosi cistica, nato nell'ambito delle discipline pediatriche, oggi spazia in una dimensione molto più ampia, fatta , per quanto riguarda i malati, anche e soprattutto di adulti; vi sono coinvolti specialisti di varie discipline (pneumologi, gastroenterologi, ostetrici, otoiatri, chirurghi, etc) e si avverte la necessità che gli scambi di esperienze si sviluppino su un piano più articolato che tenga conto di ciò che è cambiato e sta cambiando nel mondo CF.

### *Ecco i principali temi che saranno affrontati:*

- *La comunicazione di diagnosi*
- *Il trapianto polmonare ed epatico*
- *La nutrizione*
- *Il paziente che invecchia*
- *Casi clinici difficili*
- *Lo screening neonatale*
- *Nuove prospettive terapeutiche*
- *Confronto tra diverse istituzioni che si occupano di CF*

Vi saranno inoltre alcuni corsi brevi di aggiornamento per: microbiologi, fisioterapisti, infermieri, biologi molecolari e genetisti clinici.

**Per le iscrizioni:**

**mailto:fibrosicistica2004@servizitalia.net**

# DELIBERAZIONI DEL CdA DELLA FONDAZIONE
## Seduta del 14 maggio 2004

Riassumiamo i 13 atti deliberativi compiuti dal Consiglio di Amministrazione della Fondazione nella seduta del 14 maggio scorso.

**1** **2** **3** Rinnovo delle cariche per 3 anni di Presidente (Vittoriano Faganelli), Vice-Presidente (Carlo Delaini), Consiglieri cooptati (Luigi Bozzini, Giuseppe Ferrari, Luciano Vettore).

**4** Nomina per cooptazione di un nuovo componente del Consiglio, il Prof. Paolo Del Debbio: da molto tempo grande amico della Fondazione, laureato in filosofia e teologia, giornalista e pubblicista, consulente nel campo della comunicazione strategica di istituzioni e imprese, docente di etica sociale ed etica dei media all'università IULM di Milano.

**5** Approvazione del bilancio consuntivo della Fondazione 2003: al 31 Dicembre del 2003 il consuntivo si chiude con un ammontare di entrate di € 510.479, mentre le spese assommano a € 778.513 (inclusive di spese generali e spese per i progetti di ricerca e formazione).
Il disavanzo di esercizio di € 268.034 è stato coperto con equivalente quota del fondo patrimoniale. Per i progetti di ricerca è stato investito l'importo di € 508.000, solo in parte speso al 31 Dicembre 2003.

**6** Approvazione del piano di attività della Fondazione per il 2004: il piano comprende le attività scientifiche (progetti di ricerca, corso di formazione, seminario di primavera e convention d'autunno), le attività di comunicazione (materiale informativo, settimana della ricerca italiana CF ed altre campagne), le attività promozionali (eventi della settimana e manifestazioni varie). Alle attività scientifiche viene assegnato un budget di € 586.500 (di cui 500.000 per il finanziamento dei progetti di ricerca 2004); alle attività di comunicazione un budget di € 18.470; per le attività promozionali ed il marketing sociale il budget è di € 58.500. Le spese generali (personale, spese di sede, spese logistiche, consulenze e spese di tesoreria) assommano a € 63.996. Un totale di spese preventivate per il 2004 di € 729.466.

*Prof. Paolo Del Debbio nuovo componente del CdA della Fondazione*

**7** Approvazione del bilancio consuntivo anno 2003, relativo al "Progetto Fibrosi Cistica", in accordo con la vigente convenzione con Azienda ospedaliera: le spese sostenute dal Centro Fibrosi Cistica ammontano a € 518.997,35, a fronte di una previsione di € 485.710,41. La copertura delle spese effettuate nel 2003 è derivata dalle seguenti voci: Fondazione Ricerca FC € 200.000; Convenzione Az.San. Trento e Bolzano € 85.000; entrate e recuperi vari € 26.231,37; anticipo Azienda Ospedaliera sui fondi della Legge 548/93 € 207.765,98.

**8** Non rinnovo della convenzione vigente tra Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e Azienda Ospedaliera di Verona, la cui scadenza naturale è prevista al 31 maggio 2004, decisione condivisa del resto dal Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera. Nella stessa delibera viene dato mandato al Presidente e al Direttore Scientifico della Fondazione di "esplorare, assieme al Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera, la fattibilità di un progetto di allestimento e gestione di un laboratorio o centro nazionale di ricerca per la fibrosi cistica in Verona, per il quale progetto si auspica la nascita di un nuovo rapporto di convenzione tra Fondazione ed Azienda Ospedaliera di Verona".

**9** Approvazione di una proposta di nuova intesa tra Fondazione e Lega Italiana Fibrosi Cistica, mirata a organizzare iniziative in comune per la raccolta di fondi finalizzati alla ricerca per la fibrosi cistica: in tale intesa la Lega, che ha presentato la proposta, considera la Fondazione come propria agenzia per la ricerca CF in Italia, cui intende orientare le risorse raccolte per finalità di ricerca.

**10** Ampio dibattito sulla progettabilità e attuabilità di un laboratorio o centro nazionale per la ricerca CF, nel quale coinvolgere in forma di consorzio più realtà interessate all'iniziativa ed in primis l'Azienda Ospedaliera di Verona.

**11** **12** **13** Ratifica di tre delibere presidenziali (Finanziamento attività formative 2004, assunzione nuova segretaria generale, Dr.ssa Gabriella Cadoni, contributo al X° Congresso nazionale fibrosi cistica di Palermo).

## Omaggio a EMANUELA CAPRI

*Emanuela Capri ci ha lasciato domenica 1 agosto, dopo lunga e travagliata malattia.*

*Emanuela è stata una colonna portante nella storia degli Istituti Ospitalieri di Verona, collaboratrice intelligente ed instancabile dei vari presidenti e direttori generali che hanno retto le sorti degli ospedali veronesi negli ultimi 40 anni. Di lei rimane il ricordo di una dedizione ineguagliabile nel gestire le complesse vicende della sanità ospedaliera veronese, l'intelligenza organizzativa, il garbo squisito nei rapporti con gli operatori, il calore umano che diffondeva tra i collaboratori, nonostante qualche tratto acerbo del suo temperamento.*

*Da sempre attenta sostenitrice dell'impegno di lotta alla fibrosi cistica, che ebbe a Verona tradizione pionieristica, ha assunto dal 1997 la segreteria della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, contribuendo fortemente alla costituzione della Fondazione ed alla gestione amministrativa della stessa fino a pochi mesi dalla fine. Di questa sua presenza forte e appassionata il Consiglio di Amministrazione della Fondazione e tutto lo staff operativo serbano una memoria affettuosa e riconoscente.*

# fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

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


**Consiglio di Amministrazione**

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

**Comitato di Consulenza Scientifica**

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

Direttore Scientifico: Gianni Mastella

**Servizi della Fondazione**

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



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

**Segretariato Comunicazione e Comitato Marketing:**
Tel. 045 8073599
E-mail:fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

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

**Segretariato Attività Promozionali:**
Tel. 045 8073604-3605
Fax 045 8073568

**Sito internet:**
www.fibrosicisticaricerca.it


## DELEGAZIONI E GRUPPI DI SOSTEGNO DELLA FONDAZIONE

| | |
|---|---|
| **Belluno** | Bice Gallo: tel 0437 943360 info@cravattaland.it |
| **Bologna** | Morena: tel 348 1565099 |
| **Bolzano** | Doris Ferrarini: tel 0471 663616 geo.p@dnet.it |
| **Cerea - VR** | Mara Vaccari: tel/fax 0442 320639 |
| **Lago di Garda** | Eleonora Crocè: paolo.gallina2@tin.it |
| **Latina** | Adriana De Santis: tel 0773 625048 |
| **Mantova** | Mina Bergamaschi: tel 0376 531009 |
| **Roma** | Inge Saxon Mills: tel 06 30889168 |
| **Rovigo** | Cristina Scagnolari: tel 0425 360025 |
| **Torino** | Gabriella: tel 045 8073599 gabban.ffc@virgilio.it |
| **Trento** | Bruna Pelz: marcobruna@virgilio.it |
| **Treviso-Montebelluna** | A.Maria Danieli: tel 0423 952977 |
| **Treviso-Trevignano** | Gino Pozzobon: tel 0423 818820 |
| **Valdadige** | Roberta Camparsi: Via Brennero, 355 - 37020 Peri (VR) |
| **Vicenza-Chiampo** | Dario Antoniazzi: info@fibrosicisticavicenza.it |

**Per aiutarci, contattate le delegazioni !**

Super Messaggio Solidale
Dona con un SMS

**I Clienti di Vodafone,** per tutto il mese di ottobre 2004, possono inviare uno o più **SMS al costo di 1 Euro**
(IVA inclusa e comprensivo del servizio informativo di ritorno)
**al n. 4333250**

Vodafone devolverà interamente il ricavato di questi messaggi (al netto dell'IVA) alla Fondazione per finanziare la ricerca.

Visitate il SITO DELLA RICERCA FC
www.fibrosicisticaricerca.it

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


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

**EDITORE**
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus

**DIRETTORE RESPONSABILE**
Andrea Sambugaro

**REDAZIONE**
Tecla Zarantonello

**CONSULENZA SCIENTIFICA**
Gianni Mastella

**REALIZZAZIONE GRAFICA**
Giovanna Dolfini

**STAMPA**
Tipolitografia Artigiana
Via Monte Carega, 8
San Giovanni Lupatoto (VR)

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



fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica onlus

LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA ONLUS

COSTA POCO FARE MOLTO.

**PER INFORMAZIONI**
sede Fondazione: Ospedale Maggiore Borgo Trento • P.le Stefani, 1 • 37126 Verona • Tel. 045 8073438
e-mail: fondazione.ricercafc@azosp.vr.it • www.fibrosicisticaricerca.it
Sede Lega Italiana: Viale San Michele del Carso, 4 • 20144 Milano • Tel. 02 48011219
e-mail: info@fibrosicistica.it • www.fibrosicistica.it

**PER DONAZIONI:**
• UniCredit Banca c/c n°9465517 • Ag. di B. Trento • ABI 2008 • CAB 11718
• Banca Popolare Verona c/c n°48829 • Ag. di B. Trento • ABI 5188 • CAB 11708
• c/c postale n°18841379
• numero verde 800.955.905 attivo 24 ore su 24 in Ottobre, Novembre e Dicembre • con carta di credito

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