

Fibrosi cistica

Conoscere la malattia
genetica grave
più diffusa



Fondazione Ricerca
Fibrosi Cistica - Onlus
www.fibrosicisticaricerca.it

A cura di

Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

Testo

Dott. Graziella Borgo

Consulenza

Prof. Gianni Mastella



Si ringraziano Angelica, Ciro, Edoardo, Elisa, Rachele (in copertina) e tutti i ragazzi della Campagna 5x1000, per avere prestato la propria immagine a favore della Fondazione FFC.

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC)

Ospedale Maggiore

Piazzale Stefani, 1

37126 Verona

Tel. 045 812 3438


Fax 045 812 3568

www.fibrosicisticaricerca.it

Gli argomenti

| | |
|----|---|
| 5 | Viaggio al centro della cellula |
| 7 | Tutto ha origine dal DNA |
| 9 | Le mutazioni genetiche |
| 10 | Quel gene mutato che provoca la fibrosi cistica |
| 12 | Le tante mutazioni del gene CFTR |
| 13 | Effetti delle mutazioni sulla proteina CFTR |
| 14 | DF508: la mutazione più frequente |
| 15 | Dalla proteina mutata ai sintomi della malattia |
| 17 | Fibrosi cistica: diffusa ma poco conosciuta |
| 18 | Come si arriva alla diagnosi |
| 19 | Come si cura la fibrosi cistica |
| 20 | Vivere con la fibrosi cistica |
| 22 | La più frequente delle malattie genetiche gravi |
| 23 | Un gene mutato recessivo |
| 24 | Perché si può nascere con la fibrosi cistica |
| 25 | Quando il gene mutato entra in famiglia |
| 26 | La fibrosi cistica nella storia delle popolazioni |
| 27 | Quanti sono i portatori sani del gene della fibrosi cistica |
| 29 | Il test per il portatore sano di fibrosi cistica |
| 31 | La ricerca scientifica |
| 32 | I campi di indagine |
| 33 | La selezione dei progetti |
| 34 | Obiettivi e risultati FFC |

Presentazione



dott.
Graziella Borgo

Tra le malattie genetiche ereditarie, la fibrosi cistica è sicuramente una delle più serie e comporta necessità di assistenza e terapie che si protraggono per tutta la vita.

Lo sviluppo delle conoscenze sulla causa e sulle manifestazioni della fibrosi cistica ha favorito il miglioramento della qualità e della durata della vita dei malati, ma per molti aspetti la malattia risulta ancora poco conosciuta e, a volte, sotto diagnosticata o diagnosticata tardivamente.

Vivere con questa malattia impegna notevolmente il malato e la sua famiglia. La realtà sociale intorno a lui e quindi anche il mondo della scuola possono dargli una mano se conoscono i suoi problemi e i suoi bisogni. Alla comunità scientifica spetta invece il compito di tenere viva e produttiva la ricerca scientifica. E la ricerca di un futuro per questi malati è basata sul fatto che vi siano risorse intellettuali ed economiche capaci di sostenere il futuro della ricerca stessa.

La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica ha tra i suoi compiti sia quello di promuovere la conoscenza della malattia fra la popolazione sia quello di raccogliere fondi per sostenere la ricerca, finanziando progetti selezionati da un comitato di scienziati internazionali.

Questo testo s'inserisce nelle iniziative dirette alla popolazione ed è rivolto in particolare alla popolazione scolastica. Si propone di essere una traccia per quegli insegnanti che intendono sviluppare il tema proposto ed è pensato per studenti che hanno già nozioni di biologia, in particolare studenti delle scuole medie superiori. Ampio spazio viene dato alle informazioni sulla genetica, in particolare sulla genetica più moderna, quella molecolare, che parla di genoma, geni, mutazioni, codice genetico ed è il filone destinato a espandersi sempre più in futuro.

La storia della fibrosi cistica stessa è profondamente cambiata da quando nel 1989 è stato identificato il gene della malattia e le implicazioni derivate da quella scoperta, applicabili come concetti generali ad altre malattie e ad altre aree di ricerca, ci sembra meritino particolare attenzione. Vi sono evidenti limiti nel testo, dovuti alla necessità di sintetizzare concetti talora complessi. In questo senso lo strumento ha necessità del supporto indispensabile degli insegnanti.

Il malato di fibrosi cistica è una persona diversa dalle altre per una piccolissima frazione del suo DNA.

La solidarietà della società nei confronti del diverso, sia tale perché malato, di altro colore, di altra nazione, è un valore fondamentale. La genetica ci insegna che il diverso potrebbe essere ciascuno di noi, in realtà simile all'altro molto più di quanto pensiamo. Una società che si accosta al diverso in maniera informata, generosa e solidale, è una società che può diventare più sana.

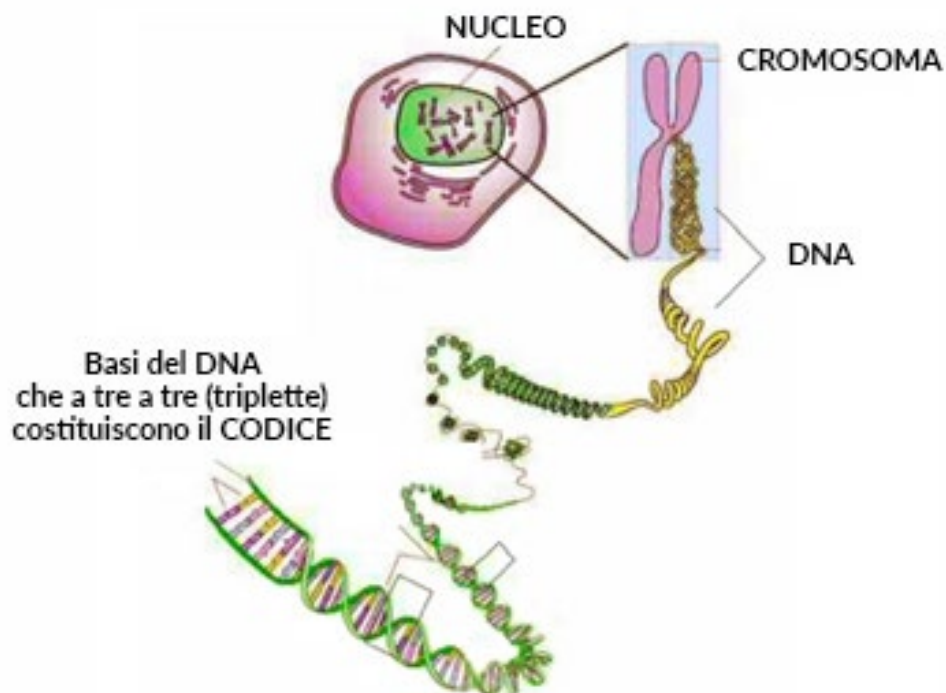
Viaggio al centro della cellula

All'interno del nucleo delle cellule del nostro corpo sono contenuti 46 cromosomi. Ciascuno di essi è costituito da una molecola di DNA impacchettata in maniera molto efficiente. Se fosse linearizzato risulterebbe lungo all'incirca 2 metri. Il DNA, componente fondamentale di tutti i geni contenuti in ogni cromosoma, ha una struttura chimica particolare, che gli permette di trasmettere messaggi in codice. Il codice genetico è a triplette: una sequenza di tre basi del DNA codifica un aminoacido; catene di aminoacidi costituiscono una proteina.

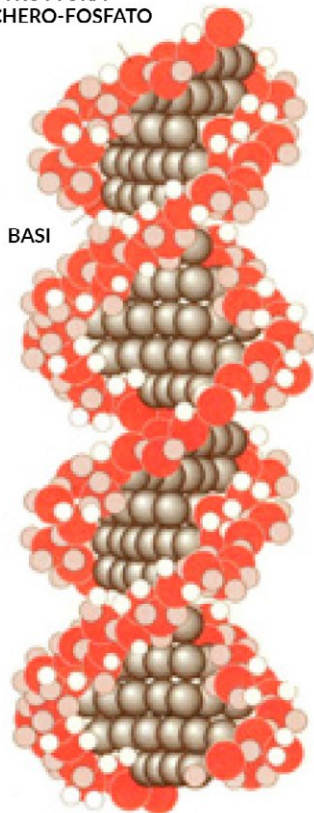
La molecola del DNA è stata descritta per la prima volta da James Watson e Francis Crick, ricercatori che per questo, nel 1953, ottennero il premio Nobel. Dall'epoca della sua scoperta la

genetica ha enormemente ampliato il suo campo di conoscenze e in particolare le malattie genetiche hanno acquistato una enorme rilevanza nella medicina. **La base di tutte le malattie genetiche è riconducibile a una modificazione della sequenza normale del DNA.**

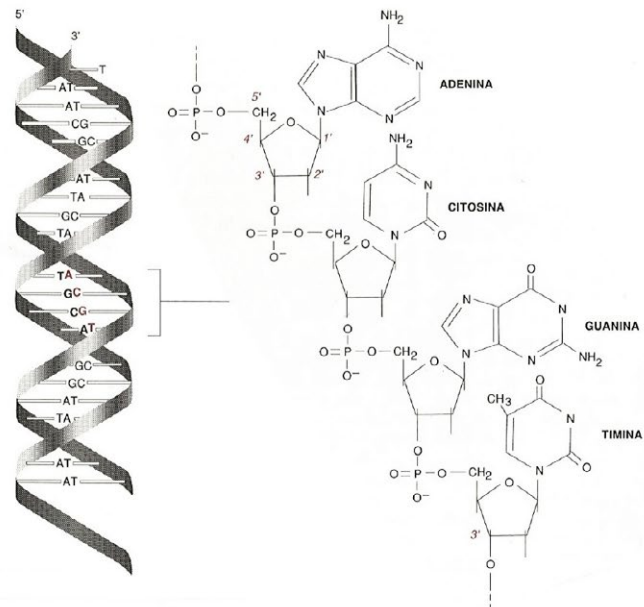
DALLA CELLULA AL GENE



STRUTTURA
ZUCCHERO-FOSFATO



BASI



STRUTTURA CHIMICA DEL DNA

Il DNA (DEOSSIRIBONUCLEICO ACIDO) è costituito da una doppia elica:

- **l'elica esterna è una catena formata** da molecole ripetute di composti zucchero-fosfato (lo zucchero si chiama Desossiribosio e si lega al Fosfato);
- **la catena interna è costituita** da composti contenenti azoto dette basi: Adenina (=A), Guanina (=G), Citosina (=C) e Timina (=T).
- **zucchero, fosfato e base contenente azoto** formano l' Acido Desossiribonucleico (**DNA**)

La caratteristica è che all'interno dell'elica l'appaiamento delle basi è fisso:

- A si lega sempre e solo a T;
- C sempre e solo a G.

Nei cromosomi di una cellula vi sono circa 6 milioni di coppie di basi.

Tutto ha origine dal DNA

Il messaggio del DNA viene inizialmente trascritto in una molecola intermedia che è l'mRNA = Acido Ribonucleico messaggero, composta da una singola catena di basi (Adenina, Guanina, Citosina, Uracile) e con lo zucchero Ribosio al posto di Desossiribosio.

Il processo di sintesi delle proteine avviene in questo modo: un tratto di DNA, contenuto nel nucleo della cellula, si srotola e i due filamenti della doppia elica si separano.

Un filamento viene copiato – è la fase della trascrizione – in una molecola di RNA messaggero (mRNA): un acido nucleico a singola catena, paragonabile a un pezzo di nastro magnetico su cui vengono impresse le informazioni contenute nel *master* del DNA.

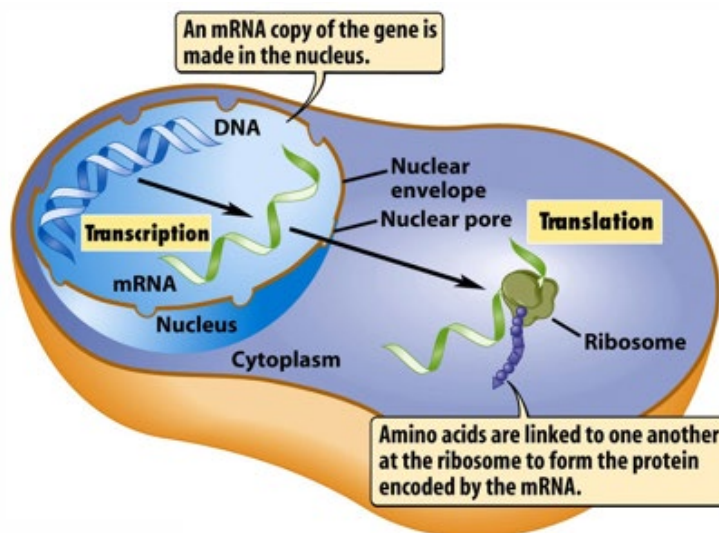
Successivamente, mRNA fuoriesce dal nucleo della cellula e si sposta verso il ribosoma, un corpicciolo presente nel citoplasma che funge da banco di lavoro molecolare. Nel ribosoma (ce ne sono vari nel citoplasma

della cellula e la figura ne rappresenta uno), un altro tipo di acido nucleico (RNA transfert) fa confluire gli aminoacidi presenti nel citoplasma. Il nastro di mRNA scorre sul ribosoma e ogni tripletta di mRNA lega a sé un singolo aminoacido.

È la fase della traduzione. Si forma così una catena di aminoacidi che costituisce la struttura primaria della proteina.

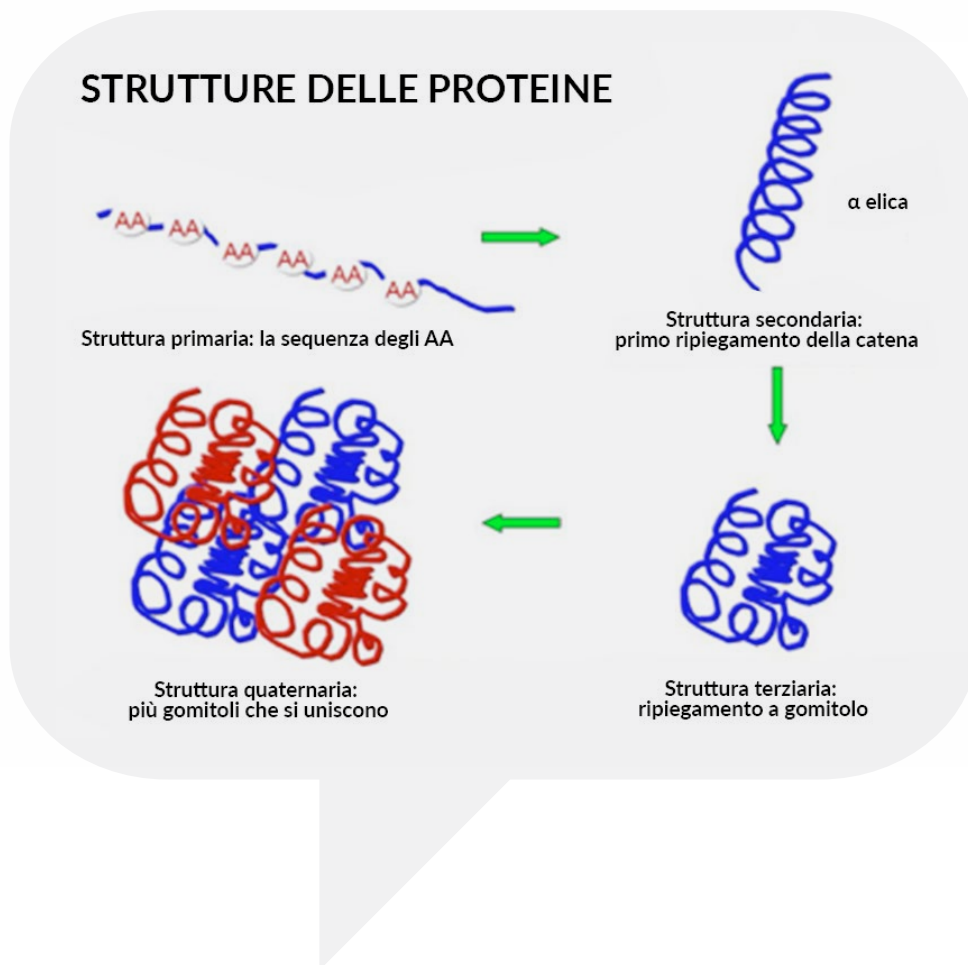
Il DNA codifica tutte le proteine del nostro organismo. L'unità di DNA che codifica una determinata proteina è per definizione il gene di questa. I geni del nostro genoma sono circa 30.000. La molecola del DNA che costituisce ogni gene ha due caratteristiche fondamentali:

- la **capacità di replicarsi** mantenendo intatta la propria sequenza ogni volta che si ha una divisione cellulare;
- la **capacità di fornire le istruzioni** che regolano le cellule nella crescita e nella differenziazione in strutture specializzate. Queste istruzioni si concretizzano attraverso la sintesi delle proteine.



Esistono **24** aminoacidi (alanina = ala, glicina = gly, leucina = leu, valina = val, lisina = lys e così via).

Otto di questi, detti essenziali, devono necessariamente essere introdotti con l'alimentazione. Gli altri possono anche essere prodotti dall'organismo a partire da altri aminoacidi. Gli aminoacidi (AA) di ogni proteina sono disposti con una precisa successione, e per questo alla loro posizione nella catena viene attribuito un numero.



Mano a mano che la sintesi procede, la proteina assume anche una specifica e caratteristica configurazione. È la fase della maturazione della proteina, che comprende il piegamento (*Folding*) e la migrazione (*Traffic*) verso il sito d'azione.

Le mutazioni genetiche

Una mutazione è un cambiamento permanente ed ereditabile nella sequenza delle basi che compongono il DNA. Una o più basi sono sostituite da altre o vengono perse o inserite in aggiunta. Gli effetti di questo cambiamento possono essere favorevoli o sfavorevoli.

Molte mutazioni del DNA con risultato finale favorevole sono alla base del cambiamento graduale e selettivo che ha portato alla differenziazione di specie e razze nel mondo vegetale e animale e allo sviluppo del genere umano.

Altre mutazioni sono sfavorevoli e danno malattia. Cambiando la sequenza delle basi del DNA che costituiscono un gene, cambiano le triplette codificanti (vedi paragrafo precedente) e quindi il loro messaggio. Cambia come risultato finale il prodotto del gene, cioè la proteina.

Una mutazione viene detta:

- **missenso** se porta alla sostituzione di un aminoacido con un altro all'interno della catena proteica;
- **nonsense (o stop)** se introduce il segnale per un arresto prematuro della sintesi della proteina;
- **frameshift** (spostamento della cornice = sfasamento) se determina l'inserzione o la delezione di un numero di coppie di basi (*base pair*) diverso da 3. Questo altera il sistema di lettura (a tre a tre) del codice genetico;
- **splicing** quando interessa la fase in cui il DNA trascrive l'informazione nel RNA messaggero. Una mutazione a questo livello può comportare perdita o aggiunta di materiale genetico (e quindi perdita o aggiunta di aminoacidi) di entità variabile. Una mutazione *splicing* può talvolta comportare contemporaneamente la sintesi di quote di proteina normale e di proteina alterata in proporzioni variabili da tessuto a tessuto.

DNA NORMALE E MUTATO

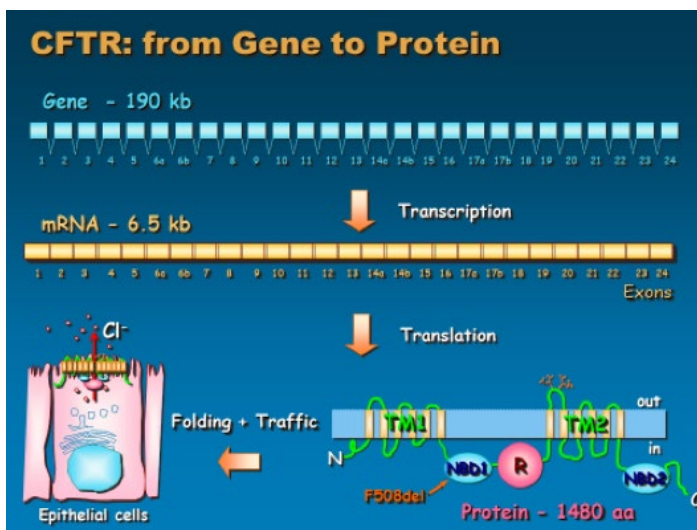


Nella figura, la barra superiore rappresenta la sequenza di un frammento di DNA suddiviso in triplette codificanti. Sotto, è visibile la sequenza degli aminoacidi codificati in sigle e le variazioni apportate a seconda del tipo di mutazione.

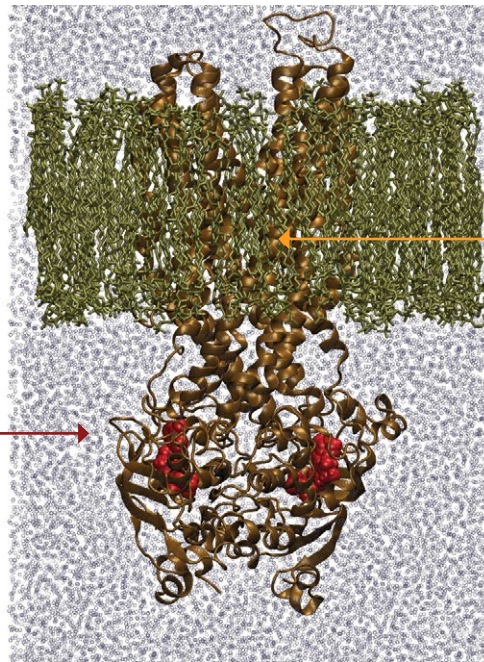
Quel gene mutato che provoca la fibrosi cistica

Il gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) è stato scoperto nel 1989. Si trova sul cromosoma 7, è composto da 190.000 paia di basi (190 kb, 1kb = 1000 paia di basi) e codifica la sintesi di una proteina, chiamata anch'essa CFTR.

La proteina CFTR funziona come canale per il passaggio di elettroliti (in particolare il cloro) e dell'acqua attraverso la membrana delle cellule secretive. Le cellule secretive (dette anche epiteliali secernenti) hanno il compito di produrre secreti essenziali per il buon funzionamento degli organi: si trovano in particolare nelle ghiandole sudoripare, nell'apparato respiratorio, nell'intestino, nel pancreas, nelle vie biliari del fegato, nell'apparato riproduttivo.



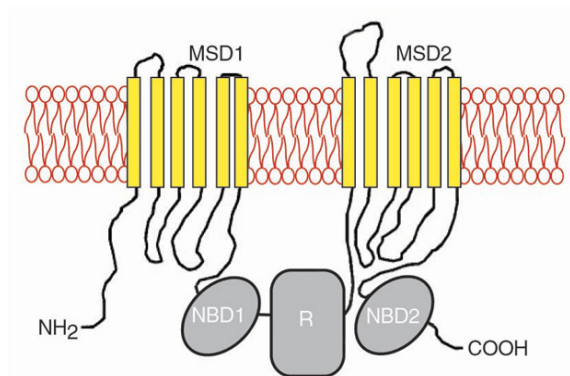
La struttura della proteina CFTR, costituita da 1480 aminoacidi, è simile a quella di altre proteine che servono per il trasporto di sostanze attraverso la membrana cellulare. La caratteristica di questa struttura è data dalle eliche che, con funzione di canale, attraversano ripetutamente la membrana della cellula in cui la proteina si trova. In questo modello sono rappresentate in maniera schematica le eliche che attraversano la membrana cellulare (dette TM1 e TM2) e le zone dette domini (NBD-1 e NBD-2) che legano l'ATP (AdenosinTriFosfato), molecola che serve a fornire al canale l'energia per il funzionamento. Al centro, una zona regolatrice del funzionamento: R (Regulator) Domain.



Le eliche (TM1 e TM2) che attraversano la membrana cellulare, rappresentata in verde

I due domini della proteina (NBD-1 e NBD-2) che legano molecole di ATP

Il modello molecolare teorico della proteina cftr può essere ricostruito attraverso una tecnica molto sofisticata (saxs: tecnica di dispersione di raggi x). Nella figura sopra è rappresentata con questa tecnica la proteina cftr collocata sulla membrana apicale della cellula, nella figura sotto la proteina cftr è rappresentata schematicamente. MSD sono i domini (regioni) che attraversano la membrana cellulare, R il dominio regolatore.



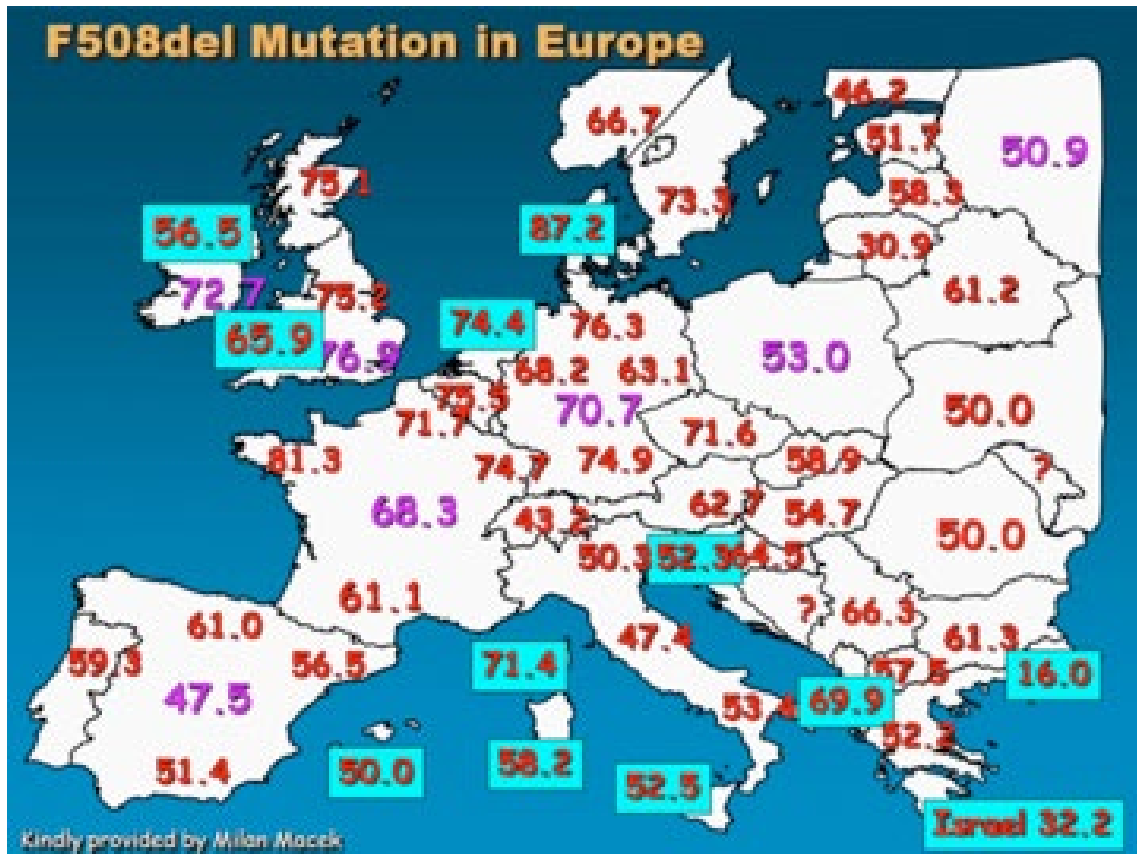
Se il gene CFTR contiene una mutazione (è mutato), viene alterata la produzione della proteina CFTR (non viene prodotta affatto o ne viene prodotta un tipo poco funzionante). La proteina non esercita quindi la sua funzione di canale per elettroliti e cloro in particolare. Se non passa il cloro dall'interno all'esterno della cellula, non passa nemmeno l'acqua.

La conseguenza è che le secrezioni hanno un contenuto anormale di elettroliti e sono povere di acqua, quindi dense e poco scorrevoli.

Per esempio il muco prodotto dalle cellule epiteliali dei bronchi è più denso che nella persona sana.

La persona sana possiede nel suo corredo genetico due copie del gene CFTR normale, che dispongono la sintesi di proteina CFTR normale; il malato di fibrosi cistica ha due copie del gene CFTR mutato, che dispongono la sintesi di proteina CFTR interamente mutata; il portatore sano ha una copia normale e una mutata del gene CFTR, che portano alla sintesi di proteina CFTR al 50 % normale e al 50 % mutata.

Le tante mutazioni del gene CFTR



Da quando il gene è stato scoperto, sono state identificate numerosissime mutazioni: **quasi 2.000**. Di tutte queste circa un centinaio sono le più frequenti, le altre sono rare o rarissime. Inoltre le mutazioni hanno **diversa frequenza** nelle popolazioni: la mutazione DF508 (detta anche F508del) è la più frequente e anche la più diffusa in Europa e America. Da sola rappresenta circa il **70%** delle mutazioni del gene CFTR nelle popolazioni anglosassoni e circa il **50%** di quelle presenti nelle popolazioni mediterranee. Nella figura sopra è riportata la diversa frequenza di DF508 in varie aree geografiche.

Mutazioni diverse determinano una **diversa gravità della malattia** proprio perché diversa è l'entità del difetto che comportano nella proteina CFTR e nella sua funzione.

Effetti delle mutazioni sulla proteina CFTR

In relazione al difetto che inducono nella sintesi della proteina, le mutazioni sono state suddivise in classi:

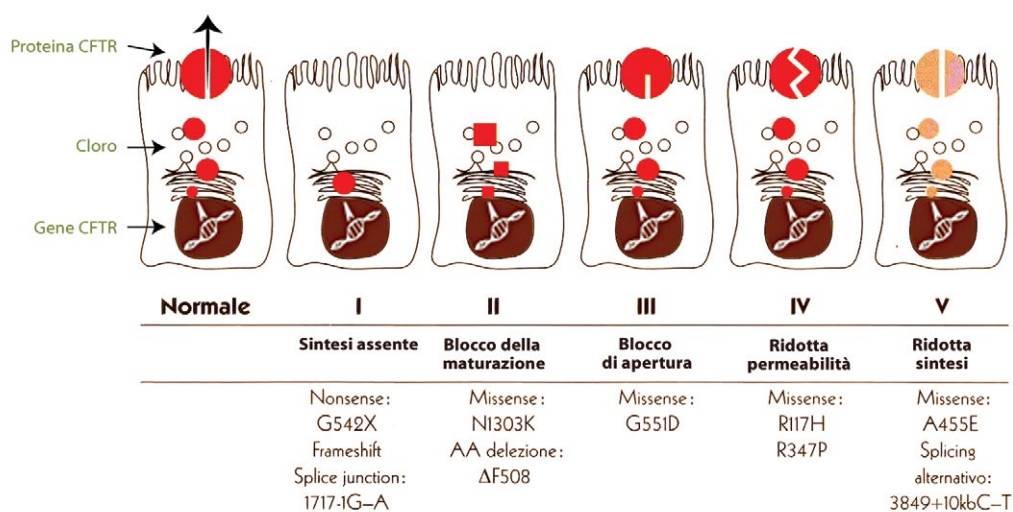
- La proteina non viene prodotta (classe I);
- La proteina viene prodotta ma non matura e quindi non raggiunge la membrana cellulare perché degradata (classe II);
- La proteina viene prodotta malfunzionante o in quantità ridotta (classi III, IV e V).

Esiste una certa correlazione tra l'entità del difetto della proteina e la gravità dei sintomi della malattia.

Le mutazioni conosciute, raccolte in grandi [database](#), sono indicate secondo varie nomenclature (cDna name, protein name, legacy name), espresse con sigle formate in genere da un numero e alcune lettere.

Nella sequenza di basi del gene o nella sequenza di aminoacidi della proteina, il numero indica la posizione in cui avviene la mutazione; le lettere rappresentano l'iniziale della base o dell'aminoacido coinvolto in vario modo dalla mutazione. Nelle mutazioni nonsense, la lettera X finale indica l'arresto della sintesi della proteina.

Nello schema qui sotto, a sinistra è rappresentata la proteina CFTR normale sulla membrana della cellula. In successione sono rappresentati i difetti prodotti su CFTR dalle varie classi di mutazioni. Una mutazione *nonsense* è quella che porta all'arresto della sintesi della proteina (per esempio G542X); una mutazione *missense* determina la sostituzione di un aminoacido con un altro (per esempio N1303K); una mutazione *splicing* interviene nel meccanismo di unione delle parti codificanti del gene.



DF508: la mutazione più frequente

Normalmente nella posizione 508 della proteina CFTR si trova l'aminoacido chiamato fenilalanina. Se interviene nel gene una mutazione per cui mancano in una precisa posizione tre basi (CTT, come rappresentato nello schema), non viene più inserito, nella sequenza di aminoacidi della proteina, l'aminoacido fenilalanina.

Per questo la mutazione viene detta DF508, dove **D sta per delezione (cancellazione) della F (fenilalanina) in posizione 508, oppure F508del.**

Basta questo perché **la proteina CFTR che viene sintetizzata sia difettosa**: il difetto colpisce le fasi del processamento, al termine del quale una proteina è matura perché ha assunto conformazione e proprietà definitive. **Non essendo matura, CFTR non può inserirsi sulla membrana della cellula per fare da canale al passaggio degli ioni e dell'acqua che essi portano con sé. Viene perciò distrutta dai meccanismi di controllo di qualità della cellula** (reticolo endoteliale e apparato del Golgi).

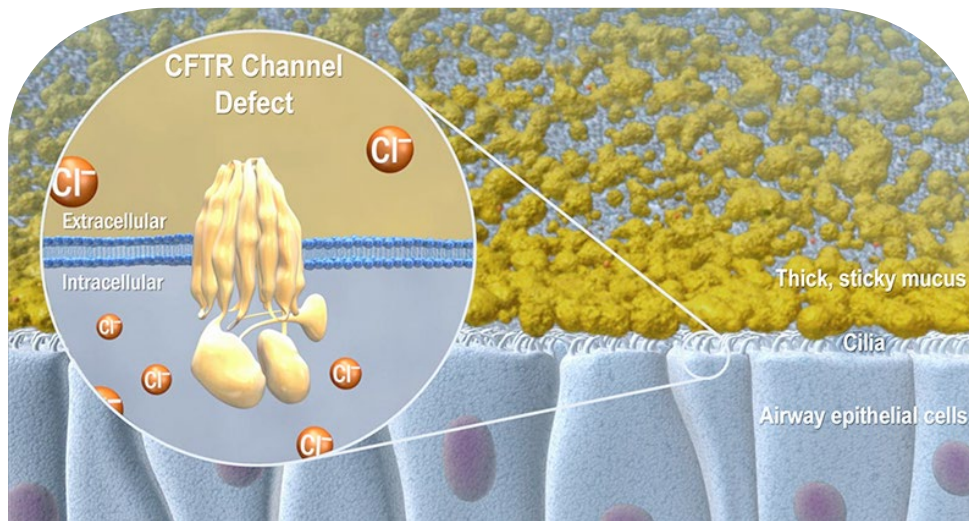
MUTAZIONE CFTR DF508

| | | | | | | | | |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <i>NORMALE</i> | | | | | | | | |
| DNA | GAA | AAT | ATC | ATC | TTT | GGT | GTT | TCC |
| PROTEINA | Glu | Asn | Ile | Ile | Phe | Gly | Val | Ser |
| POSIZIONE | 504 | 505 | 506 | 507 | 508 | 509 | 510 | 511 |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|------------|
| <i>FIBROSI CISTICA</i> | | | | | | | | |
| DNA | GAA | AAT | ATC | AT_ | _ _ T | GGT | GTT | TCC |
| PROTEINA | Glu | Asn | Ile | Ile | _ _ | Gly | Val | Ser |

La delezione di CTT del gene CFTR causa la perdita di una fenilalanina alla posizione 508 dei 1480 aminoacidi della proteina CFTR

L'isoleucina (Ile) nella posizione 507 è codificata regolarmente perché le triplette ATC e ATT codificano entrambe per isoleucina.



Dalla proteina mutata ai sintomi della malattia

Vi sono molti organi del corpo in cui l'assenza o il malfunzionamento di CFTR produce sintomi di malattia. Sono organi caratterizzati dalla presenza di cellule che formano un epitelio (rivestimento) secernente, con funzione quindi di produrre secrezioni. L'interno dei bronchi è rivestito di epitelio secernente (secerne il muco); il tessuto pancreatico è pure formato da epitelio secernente (secerne gli enzimi per la digestione dei cibi). Quindi la forma più frequente della malattia è quella con interessamento marcato di **polmoni** e **pancreas** e sintomi minori a carico di altri organi. Caratteristica della malattia è una notevole variabilità da caso a caso.

Questo perché:

- **le diverse mutazioni del gene CFTR alterano in maniera diversa la proteina** ed esiste una certa correlazione tra il tipo di mutazione, la localizzazione e la gravità dei sintomi;
- **l'effetto del gene CFTR mutato può essere modificato da altri geni**, solo in parte conosciuti (geni modificatori) diversi da soggetto a soggetto. Essi possono contribuire alla variabilità e a far sì che malati con mutazioni CFTR identiche abbiano una diversa espressione della malattia.

| ORGANO | ANOMALIA | SINTOMI |
|---------------------------------|---|--|
| Apparato broncopolmonare | Muco denso Infezioni respiratorie ricorrenti | Broncopneumopatia cronica |
| Pancreas | Alterazione della secrezione di enzimi e secondariamente insulina | Maldigestione Diabete |
| Intestino | Muco intestinale molto denso | Occlusione intestinale alla nascita o in altra età |
| Fegato e vie biliari | Bile molto densa | Cirrosi biliare Calcolosi biliare |
| Naso e seni paranasali | Secreti densi | Sinusite cronica Poliposi nasale |
| Apparato riproduttivo maschile | Ostruzione vasi deferenti | Infertilità Sessualità normale |
| Apparato riproduttivo femminile | Muco cervicale denso e squilibrio elettroliti utero e tube | Ridotta fertilità Sessualità normale |
| Ghiandole sudorali | Ipersalinità del sudore | Collasso da calore (perdita acuta di sali) |

UNA MALATTIA MULTIORGANO
E LE SUE POSSIBILI MANIFESTAZIONI

Se la proteina CFTR è alterata, il fluido che normalmente mantiene umidificate le vie respiratoria (**muco**) è più denso e viscoso, ristagna e favorisce le infezioni da parte dei batteri. Queste infezioni possono localizzarsi ai bronchi (bronchiti) e ai polmoni (polmoniti) e possono ripetersi spesso fino a determinare una condizione cronica di **infezione e infiammazione broncopolmonare**. Anche i succhi digestivi hanno una composizione alterata: quelli più importanti sono prodotti dal pancreas (enzimi pancreatici) e, non potendo defluire nell'intestino, ristagnano nei condotti della ghiandola e vi formano tante piccole **cisti**. Il tessuto circostante tende a indurirsi e a diventare fibrotico (di qui il nome fibrosi cistica del pancreas dato alla malattia da chi per la prima volta la descrisse). I cibi non sono digeriti (**maldigestione**) e quindi non possono essere assorbiti (**malassorbimento**). I sintomi provocati sono diarrea, perdita di peso, difficoltà a crescere. Anche la parte del pancreas che produce l'insulina può essere compromessa e, soprattutto nell'adolescenza e in età adulta, possono comparire sintomi di **diabete**. Le secrezioni intestinale molto dense sono alla base di episodi di occlusione intestinale che possono presentarsi alla nascita (ileo da meconio) o in altre età. L'**infertilità** maschile è dovuta all'ostruzione dei dotti deferenti, i canali che portano gli spermatozoi all'esterno del testicolo. Il **sudore** ha una concentrazione di sale che è 4-5 volte il normale.

Fibrosi cistica: diffusa ma poco conosciuta

Nonostante sia stata scoperta circa 50 anni fa, la fibrosi cistica (nota come mucoviscidosi) resta ancora oggi una malattia poco conosciuta fra la gente e gli stessi medici.

Molti pensano che:

- sia una malattia che appartiene solo ai primi anni di vita;
- sia così rara o così grave da non poter essere sospettata nell'adolescenza o in età adulta;
- possa verificarsi solo nelle famiglie dove ci sono già altre persone malate.

Tutte queste opinioni non sono corrette. È importante che aumenti la conoscenza della malattia perché aumentino anche le possibilità di **diagnosticarla, curarla e prevenirla.**

Come si arriva alla diagnosi

Ci sono più modi per arrivare a individuare la malattia.

- Con un test chiamato **test del sudore** che è il più usato perché è il più sensibile e specifico. Misura la concentrazione di cloro e sodio nel sudore che, nel malato FC, è presente in quantità 4-5 volte superiore al normale.
- La diagnosi va in seguito completata con **l'analisi del DNA**, per la ricerca delle mutazioni del gene CFTR, fatta in genere su un prelievo di sangue. Non si può però fare la diagnosi solo con l'analisi del DNA perché l'indagine può non identificare tutte le mutazioni del gene.
- L'analisi del DNA può essere applicata anche al feto in epoca precoce di gravidanza, per sapere – attraverso la **diagnosi prenatale** – se ha o non ha la malattia FC. Si può fare solo a condizione che i genitori sappiano di essere entrambi portatori e conoscano le loro mutazioni. Se sono conosciute le mutazioni dei genitori la diagnosi prenatale non è soggetta a errore.
- Infine, nella maggior parte delle Regioni italiane, oggi la fibrosi cistica viene cercata e diagnosticata alla nascita perché tutti i neonati vengono sottoposti allo **screening neonatale** per questa malattia. Nei primi giorni di vita al neonato si preleva una goccia di sangue e su quella viene dosata la tripsina, un enzima prodotto dal pancreas. Un livello elevato di tripsina è segno di sospetto di fibrosi cistica. La malattia verrà confermata o esclusa in base all'analisi del DNA e al test del sudore.

La diagnosi precoce consente interventi precoci e quindi un miglior decorso della malattia.



Come si cura la fibrosi cistica

Le cure più complesse e impegnative sono richieste dai sintomi polmonari della malattia. La tosse e il catarro sono curati e prevenuti con **aerosolterapia e fisioterapia respiratoria quotidiana** (tempo necessario da 1 a 3 ore al giorno tutti i giorni). Se nel catarro si sviluppano i batteri patogeni, sopraggiunge l'infezione respiratoria, che richiede **antibiotici** da prendere per bocca o per via endovenosa (periodicamente) o per aerosol continuo se l'infezione si fa cronica. I sintomi dovuti al malfunzionamento del pancreas si curano assumendo durante ogni pasto gli **enzimi pancreatici** necessari per la digestione del cibo e con l'**insulina** se sopraggiunge il diabete.



Ph Kyle Monk



Ph Kyle Monk

È sempre necessaria una **alimentazione ipercalorica**, in ogni epoca della vita e in ogni fase della malattia.

Le complicanze che si possono verificare sempre a livello dei polmoni (oppure nasali, intestinali, diabetiche, epatiche, cardiache, nutritive) hanno specifici rimedi medici e talora chirurgici.

Quando la malattia si aggrava, la difficoltà respiratoria richiede **ossigenoterapia o talora ventilazione artificiale**.

Se i polmoni sono molto danneggiati e le cure mediche non sortiscono più effetto, il **trapianto di polmoni** non porta alla guarigione ma permette di allungare, seppur limitatamente, la durata della vita, migliorandone la qualità.

Vivere con la fibrosi cistica

Con i mezzi oggi disponibili la malattia si può curare, anche se ancora non si può guarire. Le cure hanno lo scopo di **rallentare il decorso**, intervenendo sui sintomi o cercando di prevenirli. Quando la malattia è in fase stabile la qualità di vita nell'infanzia e nell'adolescenza è talora buona, più spesso discreta. In apparenza il malato non ha un aspetto o una caratteristica fisica che lo contraddistingue dalle persone sane. Un buon numero di malati oggi raggiunge l'età adulta in condizioni di salute accettabili: studia, lavora, si forma una famiglia.



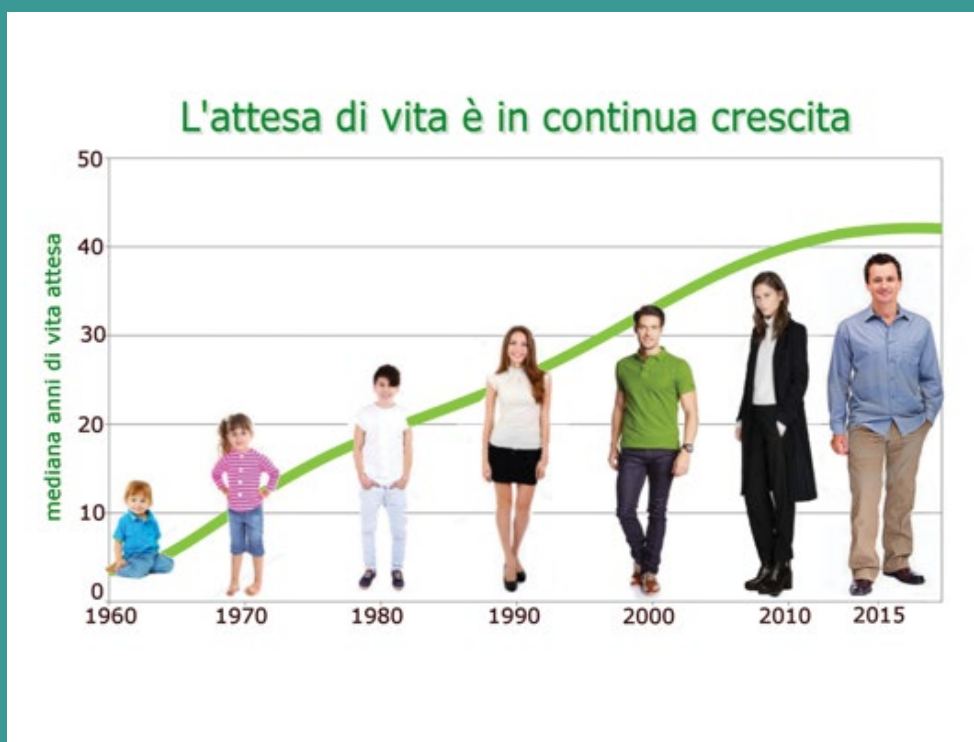
Con il tempo, però, nella maggioranza dei casi i sintomi tendono ad aumentare e aumentano le terapie da applicare sia a casa sia presso il Centro specializzato di riferimento. **La maggiore o minore gravità dei sintomi polmonari determina la durata e la qualità della vita:** oggi si conoscono forme atipiche che hanno mediamente decorso più benigno; ma nelle forme più comuni la vita è in genere sensibilmente accorciata.

Per questa ragione la ricerca scientifica si è rivolta allo studio di questa malattia con sempre maggiore intensità e ha prodotto importanti risultati, in particolare da quando ne è stato scoperto il gene (1989). Le nuove conoscenze hanno portato alla realizzazione, per la prima volta, di **farmaci in grado di intervenire alla radice dei sintomi, vale a dire sulla proteina difettosa, per ora solo su quella dovuta ad alcune mutazioni del gene CFTR.**



I nuovi farmaci hanno l'effetto di potenziare il funzionamento della proteina CFTR difettosa, purché sia arrivata a collocarsi sulla membrana della cellula, e in buona parte normalizzano il trasporto di elettroliti e acqua nelle cellule secretive: **farmaci potenziatori di CFTR**.

Molte mutazioni, fra cui la più frequente DF508, impediscono però alla proteina di maturare e collocarsi sulla membrana cellulare: sono necessari **farmaci correttori di CFTR**, così chiamati perché in grado di correggere questo tipo di difetto. I primi apparsi sul mercato sono dotati di un modesto effetto correttivo, ma ci si attende che la ricerca metta a punto correttori più efficaci, da combinare con i potenziatori per ottenere un funzionamento di CFTR vicino al normale.



È da sapere che i risultati delle terapie tradizionali dirette ai sintomi hanno indotto nel tempo effetti notevolissimi sulla durata della vita dei malati: l'attesa media di vita era meno di 5 anni nel 1955, di 25 anni nel 1985, oggi è intorno ai 40 anni.

Le malattie genetiche in cui sono stati registrati questi successi sono pochissime!

La più frequente delle malattie genetiche gravi

Le malattie genetiche sono dovute ad alterazioni sfavorevoli e permanenti (mutazioni) del patrimonio genetico di un individuo. Non tutte le malattie genetiche sono ereditarie. Sono ereditarie quelle dovute ad una mutazione genetica che interessa anche le cellule del nostro corpo destinate alla riproduzione (dette gameti, cioè ovocita e spermatozoo). Una mutazione presente nel DNA dei gameti può entrare a far parte del DNA dello zigote, la nuova cellula derivante dalla fusione dei gameti e destinata a dare origine all'embrione. In questo modo la mutazione viene ereditata.

Le malattie genetiche ereditarie sono dovute per lo più a una mutazione genetica che interviene in un singolo gene, per questo sono dette **monogeniche**.

Il gene può essere localizzato sui cromosomi detti autosomi (dal cromosoma 1 al 22) oppure sui cromosomi del sesso (X e Y). Il gene può essere trasmesso con meccanismo dominante, recessivo o legato al sesso. Il gene CFTR, normale o mutato, è localizzato sul cromosoma 7 (un autosoma) e viene trasmesso con meccanismo recessivo.

Nella tabella sotto è indicata la frequenza di alcune fra le più comuni malattie ereditarie monogeniche.

| MALATTIA | INCIDENZA SULLA POPOLAZIONE |
|--|-----------------------------|
| Fibrosi cistica | 1/ 2.500 |
| Ritardo mentale X-fragile | 1/ 4.000 soggetti maschi |
| Distrofia muscolare di Duchenne | 1/ 5.000 soggetti maschi |
| Atrofia muscolare spinale infantile (SMA1) | 1/ 10.000 |

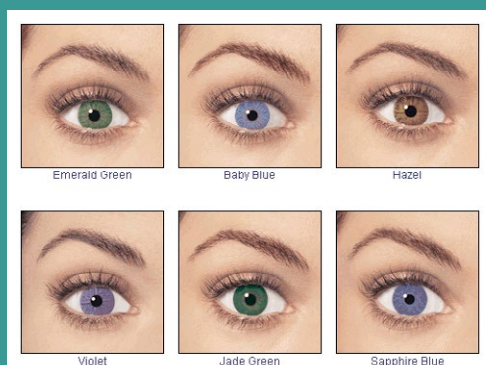
In Europa e in Nord America la fibrosi cistica è la più frequente delle malattie monogeniche che hanno decorso grave, ereditate con meccanismo recessivo. È più frequente di altre malattie monogeniche ereditarie più conosciute forse perché più visibili.

Un gene mutato recessivo

I cromosomi contenuti all'interno delle nostre cellule sono 46: 23 derivano dal padre e 23 dalla madre. In base alle loro caratteristiche (forma, dimensioni, funzioni) sono riconoscibili al microscopio ottico e vengono identificati con un numero. I cromosomi da 1 a 22 sono detti autosomi, il cromosoma 23 è quello del sesso (X o Y).

Ogni cromosoma contiene una serie di geni, situati in una posizione specifica e costante della sequenza del DNA che lo costituisce. **Poiché di ogni cromosoma viene ereditata una copia derivata dal padre e una dalla madre, abbiamo sempre due copie anche di ogni gene** (fanno eccezione a questa regola solo i cromosomi del sesso e quindi i loro geni). Le due copie di uno stesso gene sono dette alleli e possono avere caratteristiche diverse di funzionamento: agire come dominanti o recessivi.

- Se un allele è **dominante**, il suo effetto prevale su quello recessivo (per esempio nel gene che determina il colore degli occhi, l'allele "occhi colore scuro" è dominante sull'allele "occhi colore chiaro") e si manifesta anche se ereditato in singola copia.



- Se un allele è **recessivo**, quando è presente in singola copia non determina nessuna caratteristica apparente. Manifesta i suoi effetti solo quando è presente in doppia copia. **Quando nel gene CFTR normale interviene una mutazione, questa mutazione si comporta come un allele recessivo. Quindi il soggetto che eredita una copia della mutazione non manifesta nessun sintomo. Solo chi riceve due copie della mutazione presenta i sintomi della malattia.**

Oltre alla fibrosi cistica sono trasmesse da un gene recessivo altre importanti malattie come la talassemia, o anemia mediterranea, e l'anemia falciforme. Sono invece trasmesse da un gene dominante l'ipercolesterolemia familiare e il rene policistico.

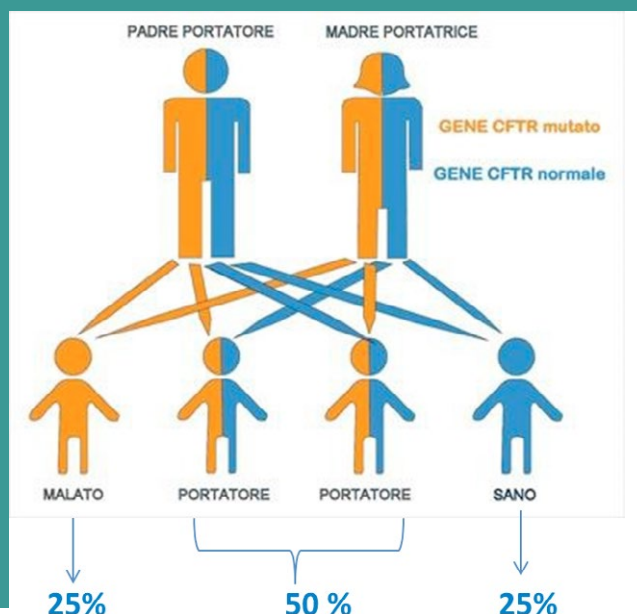
Perché si può nascere con la fibrosi cistica

Il gene mutato responsabile della fibrosi cistica (indicato in giallo nella figura, mentre il blu rappresenta la copia normale del gene) è un **gene recessivo**. Chi ne possiede nel corredo genetico una singola copia è un portatore sano e non ha nessun sintomo di malattia, però può trasmetterlo ai figli.

Quando si incontrano due portatori sani, ad ogni gravidanza possono trasmettere o non trasmettere il gene mutato.

Ogni gravidanza di una coppia di portatori, a seconda che trasmettano o meno il gene mutato, può concludersi come segue:

- 25% di probabilità che il bambino sia sano e non abbia ereditato nessun gene difettoso, quindi non abbia la fibrosi cistica e non sia nemmeno portatore;
- 50% di probabilità che il bambino sia sano ma abbia ereditato una sola copia del gene difettoso e quindi sia un portatore sano di fibrosi cistica (come i genitori);
- 25% di probabilità che il bambino abbia ereditato due copie del gene difettoso (una da entrambi i genitori) e perciò abbia la fibrosi cistica.



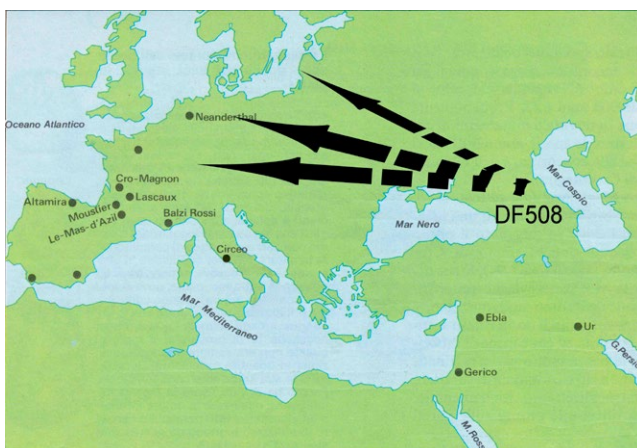
La fibrosi cistica nella storia delle popolazioni

Le ricerche eseguite hanno permesso di stabilire che la più frequente mutazione del gene CFTR, DF508, detta anche F508del, è comparsa per la prima volta in un'antichissima popolazione presente circa 50.000 anni fa nell'area compresa tra la Mesopotamia e il Caucaso.

Questa popolazione primitiva si spostò poi in direzione Sud-Nord e Est-Ovest, insediandosi stabilmente nei nuovi territori.

Oltre alla DF508 altre mutazioni del gene CFTR si sono verificate come eventi del tutto spontanei e casuali nel DNA dei nostri antenati: hanno seguito la colonizzazione del Mediterraneo da parte dei Fenici (per esempio G542X, 3000 anni fa) e altre (per esempio 3120+1G-A) seguono in tempi più vicini la migrazione forzata dei neri dall'Africa all'America tra il XVI e il XIX secolo. Per questo, **la possibilità della malattia deve essere considerata in qualsiasi soggetto con problemi clinici rilevanti, indipendentemente dalle origini razziali**. Ciò è in contrasto con quanto si pensava solo fino a qualche decennio fa e cioè che la fibrosi cistica fosse diffusa solo nelle popolazioni di pelle chiara (dette caucasiche dalla regione d'origine).

COMPARSA E GRADIENTE DI DIFFUSIONE DELLA MUTAZIONE DF508



Certamente la frequenza maggiore è tipica di queste popolazioni; è minore tra quelle di pelle nera e ancora inferiore tra quelle di pelle gialla. Un problema è anche la capacità di riconoscere e diagnosticare la malattia. Se non viene diagnosticata, può sembrare molto più rara di quello che è. Conoscendo la **reale incidenza della malattia** (numero di quanti nascono con la malattia rispetto al totale dei nati in una determinata popolazione), è possibile **risalire al numero di portatori**, altrimenti non riconoscibili perché non hanno sintomi.

| GRUPPO ETNICO | INCIDENZA DELLA FIBROSI CISTICA | FREQUENZA DEL PORTATORE (%) |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Caucasici | 1/2.500 | 1/25 (4%) |
| Ispanici (America Latina) | 1/8.000 | 1/46 (2,1%) |
| Africani | 1/12.000 | 1/55 (1,8%) |
| Asiatici | 1/35.000 | 1/94 (1%) |

Quanti sono i portatori sani del gene della fibrosi cistica

Nelle popolazioni di pelle chiara (dette di origine caucasica), i portatori sono circa il 4%. Una persona su 25 è la stima più accreditata in Europa e Nord America. Questo vuol dire che in Italia i portatori sono circa due milioni e mezzo. Essendoci un portatore ogni 25 persone, una coppia ogni 625 ($1/25 \times 1/25$) è una coppia di portatori che hanno, a ogni gravidanza, il 25% di probabilità di avere un figlio con la malattia.

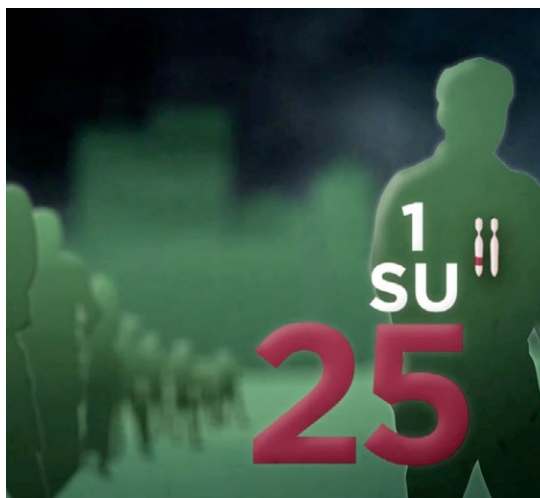
La frequenza dei portatori sani si può stimare, mediante una formula di statistica genetica, a partire dall'incidenza della malattia (numero di nati malati rispetto al numero di tutti i nati in un determinato periodo). Oggi abbiamo a disposizione dati più attendibili che in passato per conoscere la reale incidenza della malattia FC. Questo perché nella grande maggioranza delle Regioni d'Italia (nel 2016 fanno eccezione solo Friuli Venezia Giulia, Puglia, Basilicata, Sardegna) **tutti i neonati sono sottoposti nei primi giorni di vita al prelievo di una goccia di sangue: screening neonatale per FC**, organizzato su base regionale.



Su questo prelievo viene eseguito un test (dosaggio di un enzima prodotto dal pancreas chiamato tripsina) in grado di porre il sospetto della malattia FC (ma non dello stato di portatore sano) quando ha valori elevati.

Il sospetto sarà poi confermato o smentito dal test del sudore e dall'analisi genetica.

Ogni Regione d'Italia può quindi conoscere il numero dei bambini che nascono malati. Non è un numero esatto poiché un certo numero di malati sfugge allo screening (falsi negativi), ma mostra che l'incidenza è compresa tra 1 su 2500 e 1 su 3000 (con una modesta variabilità da Regione a Regione). Di qui, attraverso il calcolo statistico, la stima che il numero dei portatori sani è compreso tra 1 su 25 e 1 su 30.



La popolazione italiana nel suo complesso deriva storicamente dal ceppo caucasico (originario del Centro Europa). Indipendentemente da quale sia la Regione di insediamento, in questo ceppo la frequenza dei portatori è approssimativamente la stessa. Quella che può variare per Regione è la frequenza di mutazioni caratteristiche di un certo territorio. Per esempio nel Veneto è frequente una mutazione (R1162X) molto meno diffusa in altre zone. Invece la mutazione caratteristica della popolazione sarda è la T338I.

Un altro modo per sapere la frequenza di portatori sani è identificarli direttamente attraverso il test genetico, da pochi anni disponibile. Riguardo a questo non ci sono ancora molte ricerche. Quelle eseguite in epoca recente in Sardegna e Veneto orientale, finanziate dalla Fondazione FFC, confermano il risultato atteso, indicando la frequenza del portatore sano come 1 su 25 in Sardegna e 1 su 31 nel Veneto.

Il test per il portatore sano di fibrosi cistica

Lo stato di portatore (il soggetto che possiede una sola copia di gene CFTR mutato) non dà nessun sintomo di malattia, nessun disturbo misurabile nell'organismo. In genere chi lo è non sa di esserlo, lo scopre solo quando incontra un altro portatore e dalla loro unione nasce un figlio con la malattia.

Solo con il test genetico (la ricerca delle mutazioni del gene CFTR con analisi del DNA attraverso prelievo di sangue) i portatori possono essere identificati.

Ma allora perché il Servizio Sanitario in tutta Italia non mette gratuitamente a disposizione il test genetico? Perché è costoso, non semplice da eseguire e ancora con dei limiti di sensibilità e accuratezza. Realizzato con la tecnica più semplice, è oggi in grado di identificare circa l'85% di tutte le mutazioni del gene CFTR e quindi l'85% dei portatori. Il 15% non viene riconosciuto, mentre il test ideale per poter essere erogato gratuitamente deve essere più economico e identificare almeno il 95% dei portatori.

I portatori possono essere identificati solo con il test genetico: ricerca delle mutazioni del gene CFTR su DNA ottenuto attraverso prelievo di sangue.

Chi dovrebbe fare il test?

Il test per il portatore sano di fibrosi cistica ha lo scopo di **fare conoscere a una coppia che progetta di avere figli il rischio di avere un bambino con FC**. Si esegue quindi in entrambi i partner in laboratori specializzati in tecniche di genetica molecolare. Raccomandazioni di esperti suggeriscono di non eseguirlo in soggetti minorenni o lontano dalla fase di pianificazione familiare.



Il test per il portatore sano di fibrosi cistica è specificatamente e fortemente raccomandato quando:

- la coppia sa di avere un **parente malato** o un parente **portatore**;
- la coppia sa che uno dei due è un portatore sano o un malato. In questi casi il rischio di avere figli con FC è elevato. Il test è gratuito o richiede un ticket di concorso alla spesa.
- Il test è utile anche alla coppia qualsiasi che non ha mai avuto casi di FC in famiglia e che progetta di avere figli. In questo caso il rischio di avere figli con FC è detto generico, pari a 1 su 2500. Tra le malattie genetiche gravi con cui un bambino può nascere, **rappresenta il rischio più elevato**. Per la coppia qualsiasi, il costo del test è a carico di chi lo richiede (nel 2016, fa eccezione solo il Veneto). Per altre informazioni si può leggere sul sito www.fibroscisticaricerca.it il documento "Test per il portatore sano di fibrosi cistica".

La coppia che viene a sapere in base al risultato del test di essere una coppia di portatori, sa di avere un rischio elevato di concepire un bambino con FC (25% ad ogni gravidanza). A quel punto può ricorrere durante la gravidanza ad accertamenti prenatali (diagnosi prenatale sul feto tra la decima e dodicesima settimana di gravidanza), oppure decidere di adottare un bambino o di non avere figli per vie naturali ma ricorrere a tecniche di procreazione medicalmente assistita (diagnosi genetica prima dell'impianto dell'embrione).

La ricerca scientifica

La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - Onlus (FFC), promuove, seleziona e finanzia progetti avanzati di ricerca clinica e di base per migliorare la durata e la qualità di vita dei malati e sconfiggere definitivamente la malattia.

È nata a Verona nel gennaio 1997 ad opera di Vittoriano Faganelli, Gianni Mastella e Matteo Marzotto, che racconta: «quando il professor Mastella, che aveva dato vita e diretto per molti anni il Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, il primo in Italia, mi propose di istituire insieme all'imprenditore milanese Vittoriano Faganelli una fondazione scientifica, la fibrosi cistica era una malattia genetica ancora poco conosciuta e in Italia quasi completamente orfana di ricerca. Venivo coinvolto nell'avventura perché conoscevo la crudeltà della malattia, avendo perso mia sorella Annalisa. Un pediatra testardo Gianni Mastella, un medico appassionato e all'avanguardia nel settore sin dagli albori. Come lui l'attuale presidente FFC Vittoriano, che di FC ha visto morire due dei suoi tre figli. Era urgente coprire il vuoto scientifico e mettere le basi anche in Italia per una ricerca avanzata che ottenesse progressi rapidi, per arrivare dal banco di laboratorio al letto del malato il prima possibile».

La ricerca è la sola a poter dare la risposta risolutiva. Fino ad oggi le cure sono state di tipo palliativo-sintomatico. Colpire alla radice il difetto che causa la malattia è ora l'obiettivo primo della ricerca.



Negli anni Sessanta i bambini non superavano l'infanzia. Grazie ai progressi della ricerca, chi nasce oggi con la FC ha un'aspettativa media di vita intorno ai 40 anni.

«Quando abbiamo cominciato, la fibrosi cistica era una malattia genetica ancora poco conosciuta e in Italia quasi completamente orfana di ricerca»



«La mia vita dipende unicamente dai progressi della ricerca, e aspetto il giorno pieno di sole in cui verrà la notizia che i ricercatori ce l'hanno fatta e dalla fibrosi cistica si potrà guarire»

I campi di indagine

Nuovi potenziatori e correttori di CFTR mutata

FFC coltiva con particolare interesse l'area dei progetti orientati a trovare una cura radicale per la malattia attraverso farmaci che intervengono sul difetto di base. In tempi brevi, con una tecnica particolare che permette lo screening ad alta efficienza di grandi librerie di molecole, sono stati trovati composti che, su modello cellulare, mostrano efficacia pari o superiore a quelli già noti nei confronti della mutazione DF508. Altri progetti si rivolgono a mutazioni che agiscono con meccanismi diversi da DF508, come le mutazioni stop e le splicing, e i risultati sono promettenti.



Si chiama **Task Force for Cystic Fibrosis (TFCE)** il progetto sul quale la Fondazione FFC ha investito un milione 250 mila euro in tre anni, con l'obiettivo di scoprire una o più molecole in grado di intervenire radicalmente sulla mutazione genetica più frequente in FC: DF508. L'Istituto Gaslini di Genova e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) sono i partner d'eccellenza ingaggiati da FFC per individuare molecole adatte ad un trasferimento industriale di successo. L'esperienza in ambito biologico del Gaslini e la competenza in chimica farmaceutica dell'IIT hanno già portato a risultati positivi: sono stati individuati sia nuovi correttori sia nuovi potenziatori di DF508, che per le loro caratteristiche si collocano in posizione avanzata rispetto all'accesa competizione internazionale.

Nuove strategie antibatteriche.

L'infezione polmonare FC è spesso cronica e sostenuta da batteri molto aggressivi. L'obiettivo generale dei progetti di quest'area è la messa a punto di nuovi antibiotici (sotto forma di molecole di nuova sintesi (come i peptidi antimicrobici) oppure di composti già noti e usati per altri scopi in patologia umana. Si cercano anche modalità di somministrazione più efficace e nuovi protocolli di trattamento antibiotico per impedire l'impianto dei batteri nelle fasi precoci della malattia.



Nuovi bersagli e nuove molecole per il contenimento dell'infiammazione polmonare.

Tipicamente esaltata nella FC, l'infiammazione è indotta dall'infezione batterica e innesca processi cronici di autodistruzione del polmone. Il processo infiammatorio si attiva e mantiene attraverso il coinvolgimento di molteplici proteine e reazioni cellulari che rappresentano altrettanti possibili bersagli di nuove terapie. Per colpire questi bersagli, interessanti prospettive sono offerte da molecole con azione antinfiammatoria, sotto indagine negli studi sostenuti da FFC, come anakinra, trimetilangelicina, miglustat, pentraxina PTX3.

La selezione dei progetti

La Fondazione sostiene una ricerca indipendente, collega tra loro differenti competenze, coinvolge centri di ricerca distribuiti in tutta Italia, con significativi contributi di gruppi stranieri.

È dotata di un prestigioso Comitato Scientifico e di un sistema di selezione dei progetti molto rigoroso, rafforzato dal contributo critico di 300 esperti internazionali.

Gli step della selezione

1

Ogni anno viene emanato un bando internazionale a cui i ricercatori rispondono con la proposta di un proprio progetto di ricerca.

2

La proposta è sottoposta al giudizio di consulenti, tra i massimi esperti internazionali nell'argomento, che - secondo il metodo della *peer review* - forniscono una valutazione indipendente.

3

I membri del Comitato Scientifico della Fondazione, esperti di rilevanza internazionale, dopo aver valutato il parere dei consulenti, esprimono il giudizio definitivo tenendo conto della coerenza con la *mission* della Fondazione, degli obiettivi e della metodologia degli studi proposti.

Obiettivi e risultati FFC

FFC si è posta tre obiettivi:

ricerca – promuovere e finanziare la ricerca scientifica

formazione – formare giovani ricercatori e personale sanitario

informazione – diffondere la conoscenza della malattia tra la popolazione

Conseguendo dal 2002 al 2016 questi risultati:

finanziati

291 progetti e 4 servizi utili alla rete di ricerca sulla fc

170 gruppi e istituti di ricerca

550 ricercatori

250 contratti e borse di ricerca

coinvolti

300 revisori scientifici internazionali

10.000 volontari nella raccolta fondi

130 delegazioni e gruppi di sostegno

realizzate

450 pubblicazioni su riviste internazionali

500 presentazioni congressuali

investiti in ricerca

20 milioni di euro

La ricerca scientifica finanziata dalla

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica,

ha aperto la strada per farmaci potenzialmente attivi per:

- la correzione del difetto di base
- il controllo dell'infezione batterica
- il contenimento dell'infiammazione polmonare

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus
c/o Ospedale Maggiore
P.le Stefani 1 - 37126 Verona

Consiglio di Amministrazione

Presidente Vittoriano Faganelli

Vicepresidente Matteo Marzotto

Consiglieri: Sandro Caffi, Francesco Cobello,
Paolo Del Debbio, Francesco Ernani, Giuseppe Ferrari,
Gianni Mastella, Giulio Pedrollo, Michele Romano,
Donatella Treu, Luciano Vettore, Patrizia Volpato.

Direzione scientifica

Direttore Gianni Mastella

Vicedirettore Graziella Borgo

Comitato di consulenza scientifica

Giorgio Berton (presidente), Paola Bruni, Roberto
Buzzetti, Gian Maria Rossolini

Per donare

- c/c postale n. 18841379
- Bonifico Unicredit Banca:
IT 47 A 02008 11718 000102065518
- SWIFT-BIC code (per pagamenti dall'estero)
UNICRITM1N58
- Bonifico Banco Popolare:
IT 92 H 05034 11708 000000048829
- On line sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it

[La tua donazione dà diritto a benefici fiscali.](#)

Contribuire con il 5 per mille IRPEF

Si può dare un contributo sostanziale alla ricerca FC. Basta scrivere il codice fiscale **93100600233** e firmare nel primo riquadro in alto a sinistra dei 5 indicati nel modello. Per informazioni sulle attività e i progetti promossi dalla Fondazione, consultare il sito della FFC, insignito della certificazione HON per l'affidabilità dell'informazione medica: www.fibrosicisticaricerca.it

SERVIZI E CONTATTI

Presidenza e Segreteria

(V. Faganelli, G. Cadoni, F. Lavarini)

Tel.: 045 8123438-3597 – Fax 045 8123568

Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani 1
37126 Verona

fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it

federica.lavarini@fibrosicisticaricerca.it

Direzione Scientifica (G. Mastella)

Tel. 045 8123567

gianni.mastella@ospedaleuniverona.it

Vicedirezione Scientifica (G. Borgo)

Tel. 045 8127027 – 346 5126013

borgograziella@gmail.com

Direzione di Gestione (G. Zanferrari)

Tel. 045 8127028 – 333 3665597

giuseppe.zanferrari@gmail.com

Amministrazione (G. Cadoni,

M. Bergamaschi, M. Giacomuzzi, E. Fabietti)

Tel. 045 8123597 – 7034 - 3604 - 7029

gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it

fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

Comunicazione

(M. Zanolli, R. Perbellini, S. Chignola,

F. Malvezzi)

Tel. 045 8123599 – 7026 – 7025

comunicazione.ffc@ospedaleuniverona.it

Ufficio stampa (P. Adami)

Tel.: 045 581893

patrizia@clabcomunicazione.it

Raccolta Fondi e Rapporti con il Territorio

(J. Bianchetti, G. Buemi, F. Cabianca,

L. Fratta)

Tel. 045 8123605 – 7033 – 3604 – 7032

jessica.bianchetti@fibrosicisticaricerca.it

giusy.buemi@fibrosicisticaricerca.it

fabio.cabianca@fibrosicisticaricerca.it

laura.fratta@fibrosicisticaricerca.it



Certificazione IID 2008/10
Aderiamo agli standard della
Carta della Donazione



Aderiamo allo standard HONcode
per l'affidabilità dell'informazione
medica sul nostro website



**Fondazione Ricerca
Fibrosi Cistica - Onlus**
www.fibrosicisticaricerca.it