



1997 - 2017

Vent'anni di attività della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica.

Linee di ricerca e risultati scientifici.

Giorgio Berton

(Dipartimento di Medicina, Università di Verona.

Presidente del Comitato di Consulenza Scientifica

della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica)

Il concetto della rete di ricerca

Per cogliere il significato, per noi rilevante (anche se, come accade in tutte le imprese difficili, non scevro da battute di arresto) di questi vent'anni di sostegno alla ricerca in fibrosi cistica è utile sottolineare un aspetto centrale della modalità con cui procede lo sviluppo di azioni finalizzate al miglioramento delle condizioni di salute e alla cura di malattie dell'uomo. Forse non viene enfatizzato abbastanza che qualsiasi atto compia oggi un medico, o altro personale coinvolto in atti di cura, è il risultato di un numero altissimo, e incalcolabile, di ore di lavoro e di studio di un numero altrettanto elevato di persone con competenze diverse che vanno dalle scienze di base classiche (la biologia, la fisica, la chimica) alla medicina vera e propria, all'ingegneria e alla matematica. Il contributo di queste diverse discipline e la loro integrazione è essenziale per comprendere i meccanismi biologici dei processi morbosi, le loro manifestazioni sintomatiche primarie e le complicanze, la produzione di apparecchiature complesse, utili sia all'analisi di modificazioni interessanti cellule e tessuti che allo svolgimento delle procedure diagnostiche e terapeutiche e, nel filone delle innovazioni terapeutiche, per l'analisi di significatività delle risposte all'uso di nuovi farmaci.

In un paese come l'Italia in cui, più che in altri contesti europei, è ricorrente l'attenzione al "santone" di turno, al genio solitario che scopre nuove terapie contro i tumori, le malattie infettive o quant'altro, è utile ricordare l'importanza invece di questa rete di contributi diversi che alla fine si integrano per migliorare le condizioni di vita dell'uomo. Gli enormi progressi che sono stati fatti in quest'ambito si devono proprio a questa peculiare modalità di sviluppo di conoscenze che si costruisce con il rigore e l'approfondimento, il confronto, la critica tra persone con diverse competenze, ma collaboranti a raggiungere lo stesso obiettivo.

Importanza della rete di contributi diversi che alla fine si integrano per migliorare le condizioni di vita

Come ha operato il Comitato di Consulenza Scientifica nelle scelte di ricerca

Quando abbiamo iniziato il nostro lavoro come Comitato di Consulenza Scientifica non è stato difficile identificare il nostro ruolo. La ricerca sulla fibrosi cistica aveva già fatto progressi rilevanti in ambito internazionale e la scoperta nel 1989 del gene le cui mutazioni sono responsabili della malattia faceva addirittura sperare che non fosse lontana la possibilità di un approccio di terapia genica alla sua soluzione. Restavano però importanti aspetti da chiarire relativi, per esempio, ai meccanismi di regolazione della funzione del prodotto del gene implicato (la proteina CFTR), alle conseguenze del suo malfunzionamento sulle patologie infettiva e infiammatoria polmonari, alla possibilità di identificare nuove strategie terapeutiche. Soprattutto, occorre una vera svolta nel contributo che la ricerca italiana

Occorre una vera svolta nel contributo che la ricerca italiana poteva offrire in tema di fibrosi cistica

stava offrendo ai progressi nel campo della fibrosi cistica. Infatti, nonostante un livello molto avanzato nella definizione di strumenti e strutture organizzative dedicate all'assistenza della malattia (vedi legge nazionale 548/1993) e nella preparazione del personale dedicato, la ricerca di base alla fine degli anni novanta aveva caratteri ancora episodici e pochissimi erano i ricercatori italiani noti in campo internazionale. Ciò contrastava appunto non solo con l'ottimo livello delle attività di cura ma anche con la grande capacità dei malati, dei familiari e degli amici di raccogliere risorse per migliorare le cose e favorire un futuro migliore. La straordinaria comunità italiana cresciuta intorno ai problemi della fibrosi cistica meritava un'attività di ricerca che fosse apprezzata a livello internazionale e contribuisse a fare dei passi significativi in avanti.

Attrarre nel campo FC ricercatori già distintisi per la qualità della loro ricerca in altri settori

Ci sembrò obbligato che il percorso da fare per raggiungere questo obiettivo fosse quello di attrarre nel campo delle ricerche sulla fibrosi cistica ricercatori già distintisi per la qualità della loro ricerca in altri settori. Le condizioni per riuscirci c'erano tutte. Innanzitutto, la fibrosi cistica è una malattia severa che merita e incoraggia lo sforzo per consentire miglioramenti nelle cure. Inoltre, la complessità della patologia, che origina da una ben definita alterazione molecolare, ma comporta lo sviluppo di patologie multiorgano, rappresenta una grande sfida scientifica. Infine, ma non da ultimo, l'opportunità offerta, attraverso il sacrificio di molti, di garantire finanziamenti di un certo rilievo consentiva a diversi laboratori già avviati nuove opportunità di crescita.

Il metodo adottato per selezionare progetti da finanziare

Il metodo che si decise di utilizzare per selezionare progetti da finanziare fu molto tradizionale. Veniva pubblicato un bando annuale che definiva le modalità di presentazione delle domande e le tematiche che sarebbero state prese in considerazione per il finanziamento. Le domande venivano vagliate dai componenti di un Comitato scientifico formatosi allora su chiamata di Gianni Mastella ed inviate a revisori esterni, considerati esperti nell'argomento, ed infine veniva presa una decisione collettiva sui progetti da finanziare e sull'entità del finanziamento. E' utile ricordare quale fu all'inizio il criterio principale utilizzato per la selezione dei progetti. Anche grazie all'insistenza di due grandi ricercatori che svolsero il ruolo di primo e secondo Presidente del Comitato, Antonio Cao e Lucio Luzzatto, tale criterio

La "buona ricerca"

fu quello di finanziare la "buona" ricerca. Buona ricerca significava ricerca basata su un solido razionale, consistente nell'utilizzo di conoscenze pregresse per svilupparle appieno o prefigurare nuove ipotesi, utilizzo di metodologie adeguate e innovative, utilizzo di appropriati modelli di studio. Infine, non da ultimo, buona ricerca era quella proposta da ricercatori che avevano già dimostrato di saperla condurre in altri campi. Il finanziamento della buona ricerca è ancora un criterio centrale per le scelte di finanziamento del Comitato di Consulenza Scientifica. Il suo significato emerge all'interno di quello sforzo collettivo finalizzato al progresso delle conoscenze e al miglioramento della salute degli uomini che descrivevo all'inizio.

Vi sono dei numeri che consentono una prima valutazione del contributo della buona ricerca italiana al progresso delle conoscenze nell'ambito della fibrosi cistica. I ricercatori finanziati da FFC hanno pubblicato nel periodo 2004-2016 un totale di quasi 500 pubblicazioni su riviste a diffusione internazionale. Soprattutto, l'indice che viene comunemente usato per definire l'impatto che una rivista ha nella comunità scientifica (il cosiddetto *impact factor* o fattore di impatto), e che deriva da un calcolo che utilizza il numero di quante volte i lavori pubblicati nella rivista stessa sono stati citati in altre pubblicazioni, è alto (un valore medio intorno a 5).

Potenziale "trasferibilità" delle scoperte all'identificazione di nuove strategie per migliorare la vita dei malati

Significativamente però l'attenzione alla buona ricerca si è progressivamente saldato con quello della potenziale trasferibilità delle scoperte fatte all'identificazione di nuove strategie e farmaci per migliorare le condizioni di vita dei pazienti, fino ad arrivare alla "cura" della malattia e, infatti, progetti con tali caratteristiche negli ultimi anni sono stati considerati prioritari dal Comitato nelle scelte di finanziamento. Le ricerche finanziate in questi anni sono comprese all'interno di alcuni principali filoni e cercherò di riassumere brevemente i principali risultati in ciascuno di questi.

UNA SINTESI SUI PRINCIPALI RISULTATI

La proteina CFTR: struttura, interazioni, regolazione e stabilità

Un settore nel quale la ricerca italiana in fibrosi cistica ha dato un contributo significativo è stato lo studio della struttura della CFTR e di sue specifiche parti con l'obiettivo finale di identificare possibili siti di legame per farmaci in grado di modularne la funzione (Moran, Istituto CNR di Genova). Inoltre, diversi studi hanno permesso di chiarire che la CFTR è sia associata ad altre proteine che ne stabilizzano l'espressione sulla membrana plasmatica o sono implicate nella generazione di segnali intracellulari che possono regolarne la funzione (Casavola, Università di Bari; Hirsch e Ghigo, Università di Torino), sia modulata da enzimi ed altre molecole che ne modificano la stabilità e la sua veicolazione alla membrana plasmatica (Pinna e Salvi, Università di Padova; Luini, CNR di Napoli, Maiuri e Cozza, IERFC, Milano; Raia, Università Federico II, Napoli). Va sottolineato che le modificazioni che CFTR mutata subisce all'interno della cellula sono universalmente considerate un fattore critico condizionante la sua stabilità e la sua veicolazione alla superficie della cellula. Conseguentemente, farmaci in grado di "correggere" questa sorte di fragilità della CFTR mutata, che determina il suo accumulo all'interno della cellula e la sua precoce degradazione, vengono considerati un punto di arrivo per una terapia efficace della fibrosi cistica, in particolare nel caso di mutazioni di classe II tra le quali è dominante la mutazione F508del.

Conoscere CFTR mutata per poterla trattare

Negli ultimi anni la Fondazione FC ha fatto notevoli sforzi per sostenere ricerche finalizzate alla scoperta di nuovi farmaci correttori e condotte da un pool di ricercatori dell'Istituto Gaslini e dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova, coordinati da Luis Galiotta e Tiziano Bandiera. Non va taciuto che, per la complessità dei fattori implicati nella scoperta di nuovi farmaci e del loro possibile uso nell'uomo, l'investimento fatto presenta rischi di non riuscita e ha sottratto risorse al finanziamento di quella "buona" ricerca a cui accennavo sopra. La Fondazione e il Comitato di Consulenza Scientifica hanno riconosciuto però che dietro la proposta avanzata c'era un solido rationale e il possibile obiettivo era quello di scoprire uno o più "farmaci italiani" per la cura della fibrosi cistica. Il progresso della scienza richiede coraggio e ambizione. Proprio il fatto di sapere di poter contare su una comunità così capace di reperire risorse e supportare la ricerca ci ha dato la forza per compiere questo atto di coraggio.

Un atto di coraggio della fondazione: il progetto task force for cystic fibrosis

Oltre a questo progetto che è stato definito TFCF (*task force for cystic fibrosis*), negli ultimi anni sono stati considerati come prioritari progetti finalizzati all'individuazione di farmaci in grado di aumentare la capacità di CFTR di trasportare cloro. Tra questi suscita interesse la *trimetilangelicina*, e suoi derivati in corso di sintesi, che potenzia il trasporto di cloro mediato da CFTR e ne favorisce la veicolazione sulla membrana (Cabrinini, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona; Casavola, Università di Bari; Gambari, Università di Ferrara) riducendo al tempo stesso la produzione di molecole pro-infiammatorie da parte di cellule epiteliali esperimenti CFTR (vedi poi). Lo stesso effetto combinato di correttori e potenziatori è stato anche dimostrato essere esplicato da *aminoariltiazoli* (Galiotta, Istituto Gaslini e Millo, Università di Genova). Inoltre, studi condotti nel laboratorio IERFC di Milano (Maiuri, Cozza) hanno attratto l'attenzione sul potenziale effetto di riduzione della degradazione di CFTR mutata e sua maggiore veicolazione sulla membrana cellulare da parte di *cisteamina* ed *epigallocatechin gallato* (EGCG). Studi su altri potenziali correttori derivati da sostanze naturali includono la *matrina* e suoi derivati (Mazzei, Università di Genova).

Altri progetti finalizzati ad individuare farmaci in grado di aumentare la capacità di CFTR a trasportare cloro

Geni mutati: individuazione e correzione

Ricerche supportate da FFC in questi anni hanno contribuito a chiarire importanti aspetti relativi

Mutazioni CFTR in Italia; prospettive di correzione per mutazioni stop e splicing

al gene della fibrosi cistica. È stata definita una mappa della frequenza e distribuzione delle mutazioni in Italia (Piazza, Università di Torino), integrata in seguito dall'identificazione di nuove mutazioni, che sarà essenziale, progredendo la scoperta di nuovi farmaci attivi su specifiche mutazioni, per organizzare sperimentazioni cliniche e valutare i loro effetti in un numero il più ampio possibile di casi. Inoltre, si è iniziato ad identificare

mutazioni in regioni non codificanti del gene (Tomaiuolo, Università Federico II, Napoli) e a caratterizzare, anche nell'importante contesto di una possibile correzione farmacologica, sia mutazioni di stop (Lentini e Pibiri, Università di Palermo) che mutazioni che determinano il salto della trascrizione di esoni (Pagani, Trieste).

Geni modificatori, in grado di condizionare evoluzione e gravità della malattia

Considerando la differenza tra la gravità delle manifestazioni cliniche (il cosiddetto *fenotipo*) in diversi pazienti pur aventi lo stesso *genotipo* (le stesse mutazioni), è stato ritenuto appropriato finanziare ricerche finalizzate all'individuazione dei cosiddetti *geni modificatori* (Cabrini, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Verona), vale dire di geni non responsabili della patogenesi della malattia, ma in grado di condizionarne

la progressione e la gravità. Di questi geni si è arricchita anche una nuova generazione di modelli animali, capaci di sviluppare una malattia FC più vicina a quella umana (Lorè, Osp. San Raffaele, Milano)

Inflammation polmonare e sua regolazione

È ampiamente condivisa dalla comunità scientifica la convinzione che la CFTR mutata innesti lo sviluppo di un processo infiammatorio delle vie aeree indipendentemente dall'entità dei processi

infettivi che interessano i pazienti. Nella fibrosi cistica si determinerebbe quindi un "eccesso" di risposta infiammatoria rispetto a quella fisiologicamente necessaria per combattere gli agenti patogeni. È noto dallo studio di molte patologie umane che un'inflammation che non si risolve determina lo sviluppo di danni cellulari e l'attivazione conseguente di processi riparativi caratterizzati dalla fibrosi (neoformazione di tessuto connettivo). Regolare l'inflammation in modo da renderla adeguata al ruolo che

essa svolge nelle difese contro le infezioni, ma non "eccessiva", è considerato un obiettivo da perseguire anche in altre patologie croniche basate su meccanismi di tipo infiammatorio quali, oltre le classiche malattie autoimmunitarie, l'aterosclerosi e il diabete di tipo II.

Oltre ad incoraggiare ricerche tese a identificare bersagli molecolari in grado di regolare l'inflammation (Battistoni, Università di Roma 3; Bazzoni, Università di Verona; Chanson, Ospedale Universitario di Ginevra; Dececchi, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona; De Rose, Università di Torino; Pompella, Università di Pisa; Raia, Università di Napoli Federico II; Romano, Università di Chieti-Pescara; Zazzeroni, Università dell'Aquila), la Fondazione ha sostenuto progetti rivolti ad

Identificati nuovi bersagli molecolari per regolare l'inflammation e farmaci in grado di ridurre la generazione di molecole pro-infiammatorie

identificare farmaci in grado di ridurre la generazione di molecole pro-infiammatorie in cellule esprimenti CFTR mutata. Tra queste, l'*azitromicina* (Melotti, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona), inibitori della sintesi di sfingolipidi - quali il *miglustat* e suoi analoghi (Dececchi e Cabrini, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona) e la *miriocina* (Signorelli, Università di Milano), la *trimetilangelicina* (Cabrini, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Verona; Casavola, Università di Bari; Gambari, Università di Ferrara), *rolipram* e altri inibitori di fosfodiesterasi 4 (Evangelista, Università di Chieti-Pescara).

Riposizionare farmaci anti-infiammatori già utilizzati in altre patologie

Particolare attese si hanno per l'uso di farmaci anti-infiammatori già utilizzati in altre patologie umane, come l'*anakinra* (inibitore del legame dell'importante citochina IL-1 al suo recettore) (Romani, Università di Perugia), anti-infiammatori fisiologicamente generati nel nostro organismo per spegnere l'inflammation, come la *resolvina D1* (Recchiuti, Università

di Chieti-Pescara) o l'immunomodulatore *timosina* alfa1 che avrebbe anche un effetto correttore di CFTR (Romani, Università di Perugia).

Va sottolineato che ricercatori italiani hanno dimostrato come la CFTR mutata determini l'innescò di risposte infiammatorie anche nelle cellule delle vie biliari (colangiociti) epatiche (Strazzabosco, Università di Milano Bicocca). Inoltre, è stato dimostrato che i monociti, sottopopolazione di leucociti appartenenti alle difese innate, esprimono CFTR funzionale ed, essendo facilmente isolabili dal sangue, possono costituire un bersaglio ottimale per monitorare l'effetto biologico di farmaci usati nel paziente (Sorio e Buffelli, Università di Verona). Va notato che CFTR regola la migrazione dei monociti dall'interstizio polmonare alle vie aeree, determinando indirettamente un maggiore richiamo di neutrofili, responsabili della particolare infiammazione FC (Sorio e Laudanna, Università di Verona).

Monociti per monitorare l'effetto di farmaci usati nel malato

Infezioni polmonari

La consapevolezza della centralità di *Pseudomonas aeruginosa* nelle infezioni polmonari dei pazienti con fibrosi cistica ha incoraggiato diversi studi sull'identificazione sia di fattori di virulenza del batterio che di meccanismi specifici implicati nella sua sopravvivenza nelle vie aeree, allo scopo di validare nuovi bersagli terapeutici utili ad eradicarne l'impianto. Tra questi, alcuni fattori regolanti la formazione del "biofilm" (Landini, Università di Milano; Leoni, Università di Roma 3; Venturi, ICGEB, Trieste; Visca, Università di Roma 3), componenti di superficie implicate nella sopravvivenza e virulenza del batterio (Bonomi, Università di Milano; Molinaro e Bernardini, Università di Roma La Sapienza; Polissi, Università di Milano Bicocca; Silipo, Università di Napoli Federico II), piccoli RNA regolanti la sintesi di fattori di virulenza (Bertoni, Università di Milano). Significativamente, i progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'infezione da *Pseudomonas* hanno permesso di identificare potenziali farmaci, tra i quali il peptide antimicrobico M33 (Pini, Università di Siena), *esculentina*, un peptide antimicrobico isolato dalla pelle delle rane (Mangoni, Università di Roma La Sapienza) ed altri peptidi (Notomista, Università di Napoli Federico II; Genaro e Scocchi, Università di Trieste).

Individuati nuovi fattori di virulenza di Pseudomonas aeruginosa, possibili bersagli per nuove terapie

Il potenziale terapeutico dei peptidi antimicrobici

Più recentemente è stata avviata una linea sperimentale tesa a validare l'uso di fagi (virus che infettano batteri) come strumenti per uccidere *Pseudomonas* (Ghisotti, Università di Milano). L'infezione da *Pseudomonas* è stata affrontata anche nel contesto di studi clinici finalizzati a definire il trattamento antibiotico migliore per eradicarne l'impianto dopo la prima infezione (Taccetti, Centro FC, Osp. Meyer, Firenze) e la distanza tra due persone che ne facilita la trasmissione (Braggion, Centro FC, Osp. Meyer, Firenze).

Nuove prospettive per Pseudomonas: i batteriofagi e l'eradicazione precoce

L'attenzione alle infezioni polmonari ha anche riguardato gli Stafilococchi meticillino-resistenti - MRSA (Taccetti, Centro FC, Firenze), nuovi patogeni emergenti come *Burkholderia cenocepacia*, con proposte innovative di trattamento antibatterico (Riccardi, Università di Pavia) e Micobatteri atipici (Tortoli, Istituto S. Raffaele, Milano) e, più recentemente, la caratterizzazione dell'intera popolazione batterica (il *microbioma*) che colonizza le vie aeree e il suo rapporto con l'evoluzione della malattia polmonare (Bevivino, Centro Ricerche ENEA, Roma).

Batteri emergenti: Stafilococco MRSA, Burkholderia cenocepacia e Micobatteri atipici, con proposte di trattamento

Il microbioma polmonare

Nel contesto delle terapie anti-batteriche, va sottolineato che diversi studi hanno permesso di fare ottimi progressi nella definizione e uso di nanoparticelle da utilizzare per la veicolazione di farmaci nelle vie aeree per aerosol (Berlutti, Università di Roma la Sapienza; Cocuzza, Università di Milano; Notomista e Quaglia, Univer-

Le nanoparticelle, via innovativa per veicolare farmaci per aerosol

sità di Napoli Federico II, Pini, Università di Siena; Sonnino, Università di Milano). Tali studi hanno un significato notevole anche nella prospettiva della veicolazione di altri farmaci.

Uomini, topi, tessuti e cellule

Un obiettivo sicuramente raggiunto in questi primi vent'anni di lavoro è stato la costruzione di una comunità molto ampia di scienziati che hanno acquisito interesse, conoscenze e competenze avanzate nell'ambito della fibrosi cistica. I più di 300 progetti finanziati hanno coinvolto e coinvolgono complessivamente molte centinaia di ricercatori. L'organizzazione di un meeting annuale (*Convention d'Autunno*), a cui partecipano questi ricercatori, ha avviato non solo un prezioso confronto scientifico, ma anche lo sviluppo di collaborazioni fra ricercatori con competenze diverse. Questa "rete" è ciò che contribuisce a rendere sostenibile, come cercavo di descrivere all'inizio, il progresso della conoscenza e la possibile sconfitta della malattia.

La rete di ricerca e la Convention dei ricercatori

I servizi alla ricerca per i modelli animali e per le colture primarie da polmoni FC espianati

La Fondazione ha fatto enormi sforzi per mettere a disposizione dei servizi essenziali per lo sviluppo della ricerca in fibrosi cistica. Innanzitutto una struttura per la ricerca in vivo su topi difettivi di CFTR, o esperimenti CFTR mutata, che è ospitata presso l'Istituto san Raffaele di Milano e diretta da Alessandra Bragonzi. Senza appropriati modelli animali, soprattutto in una patologia multiorgano complessa, la ricerca rimarrebbe confinata in un'area marginale e poco competitiva rispetto a quella di altri paesi. I topi ospitati al San Raffaele sono entrati in molti, avanzati studi, soprattutto negli ultimi anni. Più recentemente è stato finanziato presso l'Istituto Gaslini di Genova un servizio permanente finalizzato ad isolare, ed inviare ad altri ricercatori che ne fanno richiesta, cellule bronchiali primarie da pazienti FC (da polmoni espianati in soggetti sottoposti a trapianto polmonare), diretto da Luis Galletta. Sono e saranno uno modello essenziale per lo studio dell'azione di nuovi farmaci.

Misurare l'effetto di nuovi farmaci: organoidi intestinali e cellule da brush nasale

Nell'ambito dei modelli di studio vi sono aspettative per la preparazione di organoidi a partire da prelievi biotici poco invasivi (Melotti, Azienda ospedaliera-universitaria integrata, Verona; De Jonge, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Olanda) e cellule isolate da brush (spazzolamento) dell'epitelio endonasale (Castaldo, Università di Napoli Federico II). Anche questi è prevedibile rappresenteranno un modello elettivo per la valutazione dell'effetto di nuovi farmaci sulla funzione della CFTR mutata.

Considerazioni conclusive

La ricerca sulla fibrosi cistica in Italia è, dopo questi vent'anni, competitiva e avanzata. Ciò si deve soprattutto all'enorme sforzo fatto da pazienti, famigliari e amici per renderla possibile, sostenendola finanziariamente, e alla lungimiranza del Presidente, del Direttore Scientifico e del Consiglio di Amministrazione della Fondazione nel definire strategie per l'utilizzo dei fondi. Il Comitato Scientifico ha cercato e cerca di svolgere il suo compito. Non posso in chiusura non ricordare Antonio Cao, il primo Presidente del Comitato, e Gerd Döring, che non sono più fra noi, e dei quali ci manca il rigore e la competenza scientifica, e Lucio Luzzatto, secondo Presidente del Comitato e brillante scienziato e medico che è tornato al suo impegno di ricerca e cura in Africa. Grazie anche a Roberto Buzzetti, che è il solo, con me, ad aver condiviso questa stimolante avventura fin dall'inizio e a Paola Bruni, Gian Maria Rossolini e Paolo Bernardi che hanno portato in seguito nuove competenze, entusiasmo e capacità critiche. La qualità e la quantità dei risultati ottenuti, di alcuni dei quali ho fatto solo brevi cenni, rappresentano un bagaglio scientifico che potrà imprimere nuovo impulso all'attività di FFC nei prossimi anni, per il raggiungimento di obiettivi importanti nella storia di questa malattia.