



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it



I MODULATORI DI OGGI E DI DOMANI, LE NUOVE TERAPIE



XXI SEMINARIO DI PRIMAVERA
13 MAGGIO 2023
JESOLO (VE)

INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

In collaborazione con



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



Con il contributo di

Fondazione Marzotto

Redazione:
Luisa Alessio

Contributo redazionale:
Graziella Borgo, Nicoletta Pedemonte

Grafica e impaginazione:
Giacomo Lattari, Porpora ADV di Michela Chesini

Stampa:
Maggio 2023, Fides Grafica Verona



*Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS*
fibrosicisticaricerca.it

XXI SEMINARIO DI PRIMAVERA

I MODULATORI DI OGGI E DI DOMANI, LE NUOVE TERAPIE

Insieme nella ricerca verso una cura per tutti

13 MAGGIO 2023, JESOLO (VE)

Sommario

UN POSTO PER TUTTI NEL PUZZLE DELLA RICERCA	6
<i>Luisa Alessio, Comunicazione scientifica FFC Ricerca</i>	
LA RICERCA PER UNA FIBROSI CISTICA CHE CAMBIA	8
I risultati raggiunti e i nuovi obiettivi di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica	
<i>Carlo Castellani, Direttore scientifico FFC Ricerca</i>	
I FARMACI MODULATORI DI CFTR ALLA PROVA NELLA VITA REALE	14
Evidenze del cambiamento della malattia dagli studi post-marketing	
<i>Cesare Braggion, Direzione scientifica FFC Ricerca</i>	
COME NASCE UN FARMACO PER IL RECUPERO DELLA PROTEINA CFTR MUTATA	18
Il cammino della scoperta di nuovi farmaci modulatori	
<i>Paola Barraja, Università degli Studi di Palermo</i>	
TERAPIA GENICA PER LA FIBROSI CISTICA: LA RICERCA DI UNA CURA PER TUTTI	22
Una sfida con progressi e problemi ancora aperti	
<i>Serena Zacchigna, Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (ICGEB) e Università degli Studi di Trieste</i>	



Un posto per tutti nel puzzle della ricerca

Quando facciamo un puzzle, aggiungiamo pezzo dopo pezzo nuovi tasselli, cercando l'incastro giusto finché, dopo il completamento, è possibile vedere e riconoscere l'immagine finale. La ricerca di *Una cura per tutti* è un po' come un puzzle. Ogni volta che c'è una nuova scoperta scientifica, che un ricercatore o una ricercatrice presenta i suoi risultati al pubblico, che si aprono nuove strade e prospettive terapeutiche; ogni volta che incontriamo qualcuno nelle piazze, condividiamo attimi, sensazioni, emozioni, scelte; ogni volta che diamo vita a iniziative, progetti, campagne di sostegno: in ognuna di queste occasioni aggiungiamo un tassello all'immagine finale, trovare una cura per tutte le persone con fibrosi cistica. Ciascun tassello, ciascun contributo, ciascuna persona è importante per completare il puzzle; la ricerca scientifica è la colla che tiene il tutto saldamente legato assieme, che cerca un posto per tutti e non lascia nessuno indietro.

Il fine settimana dedicato al Seminario di primavera e al Raduno dei volontari di FFC Ricerca è una particolare occasione per aggiungere nuove tessere al puzzle di *Una cura per tutti*: quelli che descrivono gli avanzamenti della ricerca scientifica, di Fondazione e a livello internazionale; e quelli che sono costituiti dalle persone straordinarie che fanno squadra per sostenere la ricerca. Ed è un'occasione per aggiungerli *insieme*, attraverso un'informazione scientifica il più possibile chiara, accurata, accessibile, che valorizzi la partecipazione attiva e la condivisione di saperi ed esperienze.

La ventunesima edizione del Seminario vuole tenere il filo del percorso di Fondazione nel produrre nuove conoscenze per contrastare la malattia alla sua radice, i sintomi e le complicanze che ancora rendono difficile la vita dei malati. Soprattutto, vuole raccogliere l'urgenza delle persone che attendono nuove soluzioni terapeutiche perché hanno mutazioni del gene CFTR per le quali i farmaci a disposizione non funzionano; e di coloro che vorrebbero beneficiare di composti più efficaci e con minori effetti collaterali degli attuali.

La relazione del direttore scientifico di FFC Ricerca, Carlo Castellani, presenta una sintesi di questo percorso in cui Fondazione, con rigore e perseveranza, sostiene studi d'avanguardia in aree di ricerca riconosciute come prioritarie nelle valutazioni delle persone con fibrosi cistica stesse. In aggiunta, Fondazione tiene conto di prospettive innovative per la cura di questa malattia, come gli approcci di terapia genica, e pone attenzione al tema sociosanitario dell'informazione per il portatore di FC e della sensibilizzazione della popolazione generale.

Nel grande puzzle della *Cura per tutti* alcuni tasselli fondamentali coinvolgono le persone che negli ultimi anni hanno iniziato ad assumere un farmaco modulatore della proteina CFTR. Al tema degli studi post-marketing, che indagano gli effetti di questi composti in un periodo di tempo prolungato e nella vita di tutti i giorni, è dedicata la prima sessione di approfondimento di questo Seminario. Cesare Braggion, responsabile dell'Area Ricerca clinica di Fondazione, proporrà una panoramica sulle evidenze raccolte negli ultimi anni sui benefici e gli effetti avversi del Kalydeco e del Kaftrio e presenterà alcuni dati del progetto *Effetto Kaftrio* sostenuto da Fondazione, riguardante il monitoraggio del modulatore Kaftrio nelle persone italiane con fibrosi cistica.

La seconda sessione tematica apre le prospettive terapeutiche a strategie farmacologiche alternative ai modulatori attualmente in commercio e aggiunge il tassello di nuovi composti potenzialmente attivi anche su mutazioni di CFTR rare e prive di trattamento. Paola Barraja, dell'Università di Palermo, affronterà il tema della ricerca farmacologica per la scoperta di nuove molecole che possano colpire selettivamente la proteina CFTR difettosa e ottenere un valido effetto terapeutico con minori effetti indesiderati. In questo contesto verranno presentati i risultati del progetto *Molecole 3.0* finanziato da Fondazione e recentemente rinnovato per un ulteriore anno di studi. All'interno del progetto, Paola Barraja e Luis Galiotta (TIGEM di Pozzuoli) hanno individuato una serie di composti particolarmente attivi nel recupero la funzione di CFTR mutata e si propongono ora di migliorarne ulteriormente le proprietà in vista di uno sviluppo preclinico.

L'ultima sessione è dedicata a uno dei più recenti e innovativi approcci per curare le malattie agendo sulle loro basi genetiche. Si tratta della terapia genica che, in fibrosi cistica, mira a inserire nelle cellule delle vie aeree particolari sistemi per correggere le mutazioni presenti su CFTR. Simili approcci sarebbero indipendenti dalla specifica mutazione e quindi potenzialmente efficaci per tutte le persone con fibrosi cistica. Sulla tematica interverrà Serena Zacchigna dell'ICGEB (Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie) e dell'Università di Trieste.

Il contributo che vogliamo lasciare con questo XXI Seminario è rappresentato dai tanti nuovi tasselli di puzzle che la ricerca lega assieme: i dati scientifici, l'ascolto e l'attenzione per tutte le persone con FC, le esperienze e buone pratiche condivise da pazienti e famiglie. Pezzi fatti l'uno per l'altro, in un disegno dove ciascuno trova il suo incastro, ognuno ha il suo posto, nessuno viene lasciato fuori. *Insieme nella ricerca verso una cura per tutti* riafferma il senso dell'impegno condiviso di Fondazione e delle tante meravigliose persone che sostengono la ricerca per migliorare la vita di tutte, e proprio tutte, le persone con fibrosi cistica.

Luisa Alessio
Responsabile della comunicazione scientifica FFC Ricerca



LA RICERCA PER UNA FIBROSI CISTICA CHE CAMBIA

I risultati raggiunti e i nuovi obiettivi di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Carlo Castellani

Direttore scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Da molti anni e in diverse occasioni, **chi vive quotidianamente la fibrosi cistica** come malato o familiare e chi se ne occupa come professionista sanitario ha potuto **verificarne la continua evoluzione** delle opportunità di diagnosticarla precocemente e controllarla sempre più efficacemente. Il progressivo **innalzamento dell'attesa di vita** ne è l'aspetto forse più evidente. Tutto questo è frutto di continui e importanti investimenti nella ricerca internazionale, a cui anche Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha contribuito.

Il valore della ricerca scientifica

Come molte altre attività, anche la **ricerca non è tutta uguale**. La buona ricerca è quella che si pone l'obiettivo, con progetti razionali e scientificamente solidi, di contribuire a dare risposte

Una ricerca di valore permette di affrontare domande complesse e proporre soluzioni efficaci e innovative

alle domande dei cosiddetti **stakeholder**, cioè persone in qualche misura coinvolte nella e dalla malattia; e, in particolare, di **proporre soluzioni** per le necessità delle persone con fibrosi cistica.

Queste soluzioni possono essere più vicine ai problemi quotidiani

dei malati, come nel caso della **sperimentazione di un farmaco** che può, se efficace e ben tollerato, diventare terapia; o possono seguire percorsi più lunghi, non per questo meno importanti, come lo **studio dei difetti molecolari** alla base della malattia o dei meccanismi dell'infezione polmonare o dell'infiammazione, che forniscono informazioni importanti per procedere verso innovative strategie di cura.

È quindi importante saper scegliere quali siano le **aree di ricerca prioritarie** e, all'interno di queste,

quali siano i **progetti più promettenti** in termini di impatto e qualità scientifici e prospettive di successo. Tutto questo **Fondazione lo fa da molto tempo**, grazie a un processo di selezione dei progetti rigoroso e imparziale, che coinvolge la Direzione scientifica, il Comitato di Consulenza Scientifica e un grande numero di esperti internazionali che contribuiscono alla **valutazione e alla scelta delle proposte di ricerca migliori** (secondo il processo detto di *peer review* o revisione alla pari). In qualche caso anche scegliendo a priori alcuni temi di grande importanza e un gruppo di ricerca in grado di portarli avanti, come nel caso del progetto strategico *Task Force for Cystic Fibrosis* (TFCF).

FFC Ricerca segue un rigoroso processo di selezione di progetti per individuare le migliori proposte di ricerca

Le priorità della ricerca per le persone con fibrosi cistica

Una attenta valutazione delle proposte di progetto è pertanto essenziale, ma è altrettanto importante tenere conto delle **domande** che più urgentemente hanno bisogno di risposte **secondo le persone con fibrosi cistica e i loro familiari**.

Il contributo di queste persone sarà tanto più utile quanto più risulterà non solo dalla loro **esperienza e visione**, ma anche dalla consapevolezza delle modalità e dei limiti delle pratiche di ricerca.

Per questo Fondazione sta valutando un progetto rivolto a un gruppo di persone con fibrosi cistica e loro familiari con cui intraprendere un percorso organico mirato a **condividere le basi conosciti-**

È importante valorizzare le opinioni e le priorità delle persone con FC sulla ricerca

ve, la capacità critica e l'interesse verso la ricerca, in vista di una **partecipazione più informata** e un coinvolgimento nelle scelte delle priorità di **ricerca**.

Simili iniziative sono già state realizzate, anche in Italia, ma i **dati e le opinioni** raccolte **vanno costantemente aggiornati** (1, 2, 3).

Nel Regno Unito, un'indagine ha identificato 10 priorità di ricerca per le persone con FC

Le importanti accelerazioni nelle offerte di cura degli ultimi anni, in particolare grazie ai farmaci modulatori, hanno portato a **cambiamenti significativi nelle priorità** delle persone con fibrosi cistica. Ne è un esempio un'esperienza svolta nel Regno Unito dalla James Lind Alliance (JLA), un'organizzazione che riunisce pazienti, familiari e medici coinvolti da una determinata malattia con lo scopo di identificare, attraverso un processo di analisi standar-

dizzato e rigoroso, le domande più significative che possano poi **indirizzare la ricerca** in quel campo. Nel 2017 e successivamente nel 2022 quest'indagine è stata svolta anche per la fibrosi cistica e ha coinvolto varie centinaia di *stakeholders*. Si tratta di un contributo di grande interesse, che testimonia come nei cinque anni le priorità siano considerevolmente cambiate. Tra le prime dieci, solamente quattro sono rimaste le stesse, e tutte le nuove hanno direttamente o indirettamente a che fare con le **nuove terapie** comparse in questo quinquennio (Tabella 1). Prendendo in considerazione l'elenco pubblicato nel 2022, si può notare come alle nuove esigenze, e per alcune prima ancora che venissero chiaramente espresse, Fondazione sta cercando di dare risposte attraverso molti dei suoi progetti (Tabella 2). Nella Tabella 2 sono elencati solo alcuni dei 55 progetti finanziati da FFC Ricerca e presentati

dizzato e rigoroso, le domande più significative che possano poi **indirizzare la ricerca** in quel campo. Nel 2017 e successivamente nel 2022 quest'indagine è stata svolta anche per la fibrosi cistica e ha coinvolto varie centinaia di *stakeholders*. Si tratta di un contributo di grande interesse, che testimonia come nei cinque anni le priorità siano considerevolmente cambiate. Tra le prime dieci, solamente quattro sono rimaste le stesse, e tutte le nuove hanno direttamente o indirettamente a che fare con le **nuove terapie** comparse in questo quinquennio (Tabella 1).

Prendendo in considerazione l'elenco pubblicato nel 2022, si può notare come alle nuove esigenze, e per alcune prima ancora che venissero chiaramente espresse, Fondazione sta cercando di dare risposte attraverso molti dei suoi progetti (Tabella 2).

Nella Tabella 2 sono elencati solo alcuni dei 55 progetti finanziati da FFC Ricerca e presentati

LE 10 PRIORITÀ DI RICERCA PER LE PERSONE CON FIBROSI CISTICA (INDAGINE JLA)

NEL 2017	NEL 2022
1) Come semplificare in modo efficace il carico di trattamento?	1) Quali opzioni sono disponibili per coloro che non sono in grado di assumere gli attuali modulatori di CFTR (compresi coloro con mutazioni rare non ammissibili al trattamento, con gravi effetti collaterali)?
2) Come alleviare i sintomi gastrointestinali, come mal di stomaco, gonfiore e nausea?	2) Qual è il modo migliore per diagnosticare l'infezione polmonare quando non c'è espettorato, per esempio nei bambini e in coloro che assumono modulatori?
3) Qual è il miglior trattamento per i Micobatteri Non Tubercolari (incluso quando iniziare e quali farmaci)?	3) Come alleviare i sintomi gastrointestinali, come mal di stomaco, gonfiore e nausea?
4) Quali terapie sono efficaci nel ritardare o prevenire la progressione della malattia polmonare nei primi anni di vita?	4) Come gestiamo una popolazione con la fibrosi cistica che invecchia?
5) Esiste un modo per prevenire il diabete correlato alla fibrosi cistica?	5) C'è un modo per ridurre gli effetti negativi degli antibiotici, per esempio il rischio di resistenza e i sintomi avversi?
6) Quali strategie di motivazione e supporto o tecnologie aiutano a migliorare e sostenere l'aderenza al trattamento?	6) Quali sono gli effetti a lungo termine dei farmaci (compresi i modulatori di CFTR) nella fibrosi cistica?
7) L'esercizio fisico può sostituire la fisioterapia respiratoria?	7) Quali sono gli effetti dei modulatori su organi e manifestazioni non polmonari come la funzione pancreatica, le malattie epatiche, gastrointestinali, la densità ossea, ...?
8) Quali combinazioni di antibiotici e dosaggi dovrebbero essere usati per le riacutizzazioni e le combinazioni di antibiotici dovrebbero essere ruotate?	8) Come semplificare in modo efficace il carico terapeutico?
9) C'è un modo per ridurre gli effetti negativi degli antibiotici, per esempio il rischio di resistenza e i sintomi avversi?	9) Le terapie genetiche (come l'editing genetico, la tecnologia con cellule staminali e quella a mRNA) possono essere usate come trattamento per la fibrosi cistica?
10) Qual è il modo migliore per eradicare <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	10) Esiste un modo per prevenire il diabete correlato alla fibrosi cistica?

Tabella 1. Le 10 priorità di ricerca per le persone con fibrosi cistica, dall'indagine della James Lind Alliance (JLA). Confronto tra l'elenco di priorità identificate e concordate da persone con FC, familiari e professionisti sanitari coinvolti nella fibrosi cistica nel 2017 e nel 2022. In verde le nuove priorità di ricerca segnalate nel 2022 rispetto al 2017.

LE 10 PRIORITÀ DI RICERCA PER LE PERSONE CON FIBROSI CISTICA NEL 2022 (INDAGINE JLA)

ALCUNI PROGETTI FFC RICERCA (triennio 2019-2022) RISPONDENTI ALLE PRIORITÀ JLA INDICATE

1) Quali opzioni sono disponibili per coloro che non sono in grado di assumere gli attuali modulatori di CFTR (compresi coloro con mutazioni rare non ammissibili al trattamento, con gravi effetti collaterali)?	Task Force for Cystic Fibrosis FFC#4/2020 Molecole 3.0 GMSG#1/2022 FFC#2/2021 FFC#5/2021 FFC#6/2021 FFC#8/2021	FFC#3/2022 FFC#3/2021 FFC#6/2020 FFC#11/2021 FFC#9/2020 FFC#10/2021	FFC#1/2022 FFC#1/2020 FFC#9/2021 FFC#4/2022
2) Qual è il modo migliore per diagnosticare l'infezione polmonare quando non c'è espettorato, per esempio nei bambini e in coloro che assumono modulatori?	FFC#14/2022		
3) Come alleviare i sintomi gastrointestinali, come mal di stomaco, gonfiore e nausea?			
4) Come gestiamo una popolazione con la fibrosi cistica che invecchia?	FFC#26/2019 FFC#21/2021	FFC#27/2019	
5) C'è un modo per ridurre gli effetti negativi degli antibiotici, per esempio il rischio di resistenza e i sintomi avversi?	FFC#14/2021 FFC#15/2021 FFC#12/2022	FFC#5/2022 FFC#12/2021	
6) Quali sono gli effetti a lungo termine dei farmaci (compresi i modulatori di CFTR) nella fibrosi cistica?	Effetto Kaftrio nella malattia avanzata Kaftrio nella vita reale (in fase di attivazione)		
7) Quali sono gli effetti dei modulatori sugli organi e manifestazioni non polmonari come la funzione pancreatica, le malattie epatiche, gastrointestinali, la densità ossea, ...?	FFC#21/2021 FFC#27/2019		
8) Come semplificare in modo efficace il carico terapeutico?	Effetto Kaftrio nella malattia avanzata Kaftrio nella vita reale (in fase di attivazione)		
9) Le terapie genetiche (come l'editing genetico, la tecnologia con cellule staminali e quella a mRNA) possono essere usate come trattamento per la fibrosi cistica?	GMSG#1/2022 FFC#2/2021 FFC#5/2021		
10) Esiste un modo per prevenire il diabete correlato alla fibrosi cistica?	FFC#24/2019		

Tabella 2. L'impegno di Fondazione sulle 10 priorità di ricerca per le persone con fibrosi cistica individuate dall'indagine 2022 della James Lind Alliance (JLA). Nella colonna di destra una selezione di alcuni recenti progetti di FFC Ricerca sui dieci temi individuati come rilevanti dalle persone con fibrosi cistica partecipanti all'indagine JLA 2022 (colonna di sinistra). La descrizione dettagliata dei progetti si trova sul sito fibrosicisticaricerca.it

alla Convention dei Ricercatori di novembre 2022. **Molto altro si sta facendo** nel campo delle terapie per correggere il difetto di base, delle terapie personalizzate, dell'infezione delle vie respiratorie e dell'infiammazione, e della ricerca clinica.

Non è questo lo spazio per elencare tutte le attività di ricerca di Fondazione, facilmente consultabili negli atti dell'ultima Convention (4). Vale invece la pena ricordare brevemente alcune tra le ricerche che cercano di fornire risposte a **domande tra le più attuali e importanti** per le persone con fibrosi cistica e non solo, come esempi delle molte attività che Fondazione si impegna quotidianamente a realizzare.

I farmaci modulatori hanno migliorato il controllo della malattia per una buona parte delle persone con FC ma non hanno risolto tutti i problemi

I modulatori della proteina CFTR: una storia ancora aperta

Non c'è dubbio che i protagonisti sulla scena della ricerca e della terapia in questi ultimi anni siano stati i modulatori, farmaci che recuperano, almeno parzial-

mente e non per tutte le mutazioni, la funzione del gene CFTR.

Queste molecole stanno ottenendo **risultati mai raggiunti in precedenza** e hanno migliorato in maniera sostanziale il controllo della malattia e la qualità di vita di moltissime persone con fibrosi cistica, ma non hanno risolto tutti i problemi.

È verosimile che nel lungo termine questi farmaci rallenteranno o, nel migliore dei casi, arresteranno **la progressione della malattia**, ma non invertiranno danni già stabilizzati, come l'insufficienza pancreatica, le bronchiectasie e l'infertilità maschile. Le riacutizzazioni polmonari si ripresentano ancora, anche se meno frequentemente, le infezioni croniche non sono completamente eliminate e sembra almeno in parte persistere l'infiammazione a livello delle vie aeree. Inoltre, alcune persone manifestano **effetti collaterali o problemi di tollerabilità**, e in alcuni casi la terapia deve essere interrotta. I dati a lungo termine disponibili sul Kaf-

Gli effetti dei farmaci modulatori vanno monitorati nel tempo e nella vita reale

trio, modulatore approvato per la mutazione F508del in doppia o singola copia, sono limitati e la **sorveglianza post-commercializzazione** è essenziale per valutare il profilo rischi/benefici di questi farmaci in maniera **indipendente dalle case farmaceutiche**.

Il progetto strategico *Effetto Kaftrio*, che verrà a breve allargato per includere un maggior numero di partecipanti, è quindi un investimento molto importante per mantenere alta l'attenzione sui risultati positivi ma anche sui limiti e i **possibili effetti avversi** di questo farmaco nella vita reale (5).

Allo stesso tempo è importante investire sulla ricerca di **modulatori alternativi**, come nel progetto strategico *Molecole 3.0*, che potrebbero rivelarsi più efficaci o comunque utili in chi non tollera il Kaftrio.

Non dimenticare chi è ancora in attesa

In Italia circa un malato di fibrosi cistica su tre **non ha accesso ai farmaci modulatori**. In assenza di soluzioni alternative, nel corso del tempo potrebbe **allargarsi il divario di salute** tra le persone che possono usare questi farmaci e quelle che non possono.

La ricerca di strategie antinfiammatorie e antifettive rimane cruciale

Quest'ultimi avranno un bisogno maggiore di **farmaci antinfiammatori e antifettivi**, ed è essenziale mantenere attiva la ricerca in queste aree. Ma è altrettanto se non più importante sviluppare strategie che consentano anche a chi oggi non lo può fare di accedere a farmaci che **correggano**, almeno parzialmente, il **difetto di base** a livello del gene o della proteina mutata.

Queste persone si dividono in due gruppi molto diversi. Il primo comprende persone in cui la proteina CFTR è **presente ma non funzionante**,

o funzionante a un livello insufficiente a prevenire la malattia; in alcune persone i modulatori attualmente disponibili potrebbero essere efficaci ma **non sono stati testati con trial clinici**, principalmente perché la relativa rarità delle mutazioni

Nel *theratyping* si usano cellule provenienti dal malato per saggiare la risposta individuale a un modulatore

coinvolte rende difficile raccogliere numeri di pazienti sufficienti per organizzare questi studi. In questi casi è utile studiare gli effetti dei modulatori **su colture di cellule rettali o nasali** degli stessi pazienti, allo scopo di verificare se vi sia, almeno su questi modelli detti *ex vivo*, un recupero di funzione della proteina CFTR.

Allo stato attuale in Europa queste evidenze **non sono ancora sufficienti a consentirne la prescrizione**, ma raccoglierle potrebbe rivelarsi un passo importante verso l'accesso ai modulatori di una parte consistente di persone con fibrosi cistica. Fondazione sta lavorando in questo senso con alcuni progetti cosiddetti di *theratyping* (terapia personalizzata), cioè mirati a identificare **farmaci adatti a singoli pazienti** (6).

Un secondo gruppo è quello di chi ha mutazioni che portano **all'assenza di proteina CFTR** su cui i farmaci modulatori possano agire. Per costoro la soluzione può essere investire in linee di ricerca di **terapia genica**, con l'obiettivo di portare alla produzione di proteina CFTR, la cui funzione potrà poi eventualmente essere potenziata proprio con i modulatori che queste persone oggi non possono usare. Lo sviluppo di queste terapie costituisce una **sfida complessa**, già tentata senza successo in passato, ma che oggi pare essere più vicina alla realizzazione.

Le metodiche di *editing* (= correzione) **genomico**, che permettono di inserire nelle cellule sequenze corrette del DNA di CFTR al posto di quelle mutate o molecole di RNA per **ripristinare la produzione di CFTR**, hanno dimostrato buone potenzialità per correggere il difetto alla base della FC. Rimane aperto il problema di come il meccanismo di correzione possa essere **trasportato e introdotto** in modo preciso ed efficiente all'interno del giusto tipo di cellule bronchiali. Riuscire in questa complessa operazione, chiamata con il termine inglese *delivery*, rappresenta probabilmente oggi la sfida principale per arrivare alla terapia genica. FFC Ricerca ha deciso di investire su un **importante**

La terapia genica permetterebbe di allargare il panorama delle mutazioni trattabili coi farmaci

Un nuovo progetto strategico di FFC Ricerca si occuperà dello sviluppo di tecnologie per terapia genica

progetto strategico per creare nuovi sistemi di *delivery*. Si tratta di un progetto internazionale, che coinvolge diversi centri di eccellenza, il cui coordinamento sarà in capo alla professoressa Anna Cereseto dell'Università di Trento, che già ha collaborato ripetutamente con Fondazione. Il progetto, **dal titolo GenDel-CF** (*Tackling GENE DELivery in lungs for the treatment of Cystic Fibrosis*, in altre parole individuare sistemi di *delivery* di tecnologie di *editing* nei polmoni per il trattamento della fibrosi cistica) si svilupperà lungo un arco di tre anni.

Il sostegno alla ricerca sulla fibrosi cistica passa anche per l'informazione e la sensibilizzazione sulla malattia

La fibrosi cistica, un tema che riguarda molti

Fondazione fa della ricerca, ma anche di **formazione e informazione** sulla fibrosi cistica,

la propria missione. Come è naturale queste attività sono rivolte principalmente alle persone con fibrosi cistica, e indirettamente anche ai loro familiari. Esiste però un numero molto grande di persone che probabilmente **hanno mai sentito nominare questa malattia**, ma che ne sono inconsapevolmente coinvolte. Sono i **due milioni di portatori sani** di fibrosi cistica presenti in Italia, per lo più ignari della loro condizione e delle possibili implicazioni del loro stato (Figura 1).

Una coppia formata da due genitori portatori sani, cioè con una mutazione in uno dei loro due geni CFTR, **avrà un rischio di 1 su 4 (25%) a ogni gravidanza** di avere un figlio malato di fibrosi cistica. Queste semplici nozioni sono ben note alle persone con fibrosi cistica e alle loro famiglie, molto meno nel resto della popolazione. La conoscenza della malat-

In Italia ci sono 2 milioni di portatori di FC, che quasi sempre non sanno di esserlo



Figura 1. I destinatari delle attività di FFC Ricerca rispecchiano gli obiettivi di Fondazione. Il cuore della mission di Fondazione è rappresentato dalla ricerca scientifica che coinvolge principalmente le persone che hanno la malattia, con interesse prioritario per quelle che non hanno ancora un farmaco modulatore ma anche per quelle che lo hanno già e non hanno risolto tutti i loro problemi (in giallo). E i loro familiari (in viola), che affiancano il percorso di vita dei malati, li sostengono e forniscono supporto di ogni genere. Accanto alla ricerca, Fondazione svolge attività di informazione e sensibilizzazione sulla malattia, rivolgendosi a persone che spesso non la conoscono ma ne sono in qualche modo coinvolte: sono i portatori di FC (in verde chiaro), che a loro volta diffondono interesse e coinvolgono le coppie della popolazione generale (in verde scuro) e a cui la ricerca di Fondazione offre strumenti per conoscere la malattia e prendere decisioni consapevoli. È così che partendo dal nostro obiettivo principale, i malati e la loro cura, coinvolgiamo sempre più persone che possono conoscere e comprendere la fibrosi cistica e le sfide che pone.

tia è poco diffusa, ancora meno la consapevolezza che sia possibile **sapere se si è portatori** grazie a semplici test che sono in grado di individuarne la maggior parte.

Per anni Fondazione ha investito in progetti di ricerca mirati a valutare se **un'offerta estesa del test del portatore** fosse possibile e accettabile da parte della popolazione generale. Il progetto *1 su 30 e non lo sai*, iniziato due anni fa e ora in fase di lancio, costituisce un passo ulteriore nella direzione di **informare la popolazione generale** su questi aspetti. Il progetto si è sviluppato e sta proseguendo secondo due direzioni che coinvolgono sia ricerca che informazione.

fibrosicistica.it è un sito dedicato all'informazione sul test del portatore di fibrosi cistica

Nella prima, ora conclusa, un gruppo di professionisti dell'Istituto Mario Negri e dell'Università LIUC **esperti in valutazioni di strategie sanitarie** secondo il modello dell'*Health Techno-*

logy Assessment (valutazione delle tecnologie sanitarie) ha coinvolto medici, epidemiologi, genetisti, esperti in economia sanitaria e rappresentanti dei malati e dei loro familiari allo scopo di eseguire una ricerca approfondita su **costi, vantaggi e svantaggi dell'offerta allar-**

gata del test del portatore alla popolazione, il cosiddetto **screening del portatore**. I risultati sono stati riassunti in un ampio documento che potrà costituire un contributo essenziale per eventuali successive scelte di **strategia sanitaria su larga scala**.

Contemporaneamente è stato **creato un sito web**, testfibrosicistica.it, rivolto alla popolazione per spiegare in maniera semplice ma esauriente cosa è la fibrosi cistica, come si trasmette, come si può capire il proprio rischio di avere figli con questa malattia.

Le informazioni sono fornite attraverso la storia di una coppia e del suo **percorso di scelta**, con l'obiettivo di consentire alle coppie che desiderino avere figli di decidere in maniera **pienamente informata** se richiedere il test del portatore di fibrosi cistica. In questi mesi stiamo diffondendo il sito attraverso alcuni social media e, contemporaneamente, monitorando quali risposte questa proposta stia suscitando. Crediamo che il miglioramento della conoscenza della fibrosi cistica nella popolazione generale sarà utile per consentire **scelte individuali consapevoli** ma anche fondamentale per **sensibilizzare sulle problematiche e necessità di chi è affetto da questa malattia**.

Riferimenti bibliografici

1. Buzzetti R, Galici V et al. Defining research priorities in cystic fibrosis. Can existing knowledge and training in biomedical research affect the choice? *Journal of Cystic Fibrosis*, 2019;18(3):378-381
2. Cirilli N, Buzzetti R, et al. 282 patient priorities for research in cystic fibrosis: the IPaCOR experience. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014;13:S120
3. Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet*. 2011;378(9805):1777-1778
4. www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2022/11/Brochure-Convetion-dAutunno-FFC-Ricerca-2022.pdf
5. www.fibrosicisticaricerca.it/progetto/progetto-strategico-ffc-ricerca-2021-2023-effetto-kaftrio-nella-malattia-avanzata-studio-di-efficacia-e-sicurezza-di-kaftrio-nella-vita-reale-di-persone-con-fc-in-stadio-avanzato/
6. Southern, Kevin W et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*, 2023;22(1):17-30



I FARMACI MODULATORI DI CFTR ALLA PROVA NELLA VITA REALE

Evidenze del cambiamento della malattia dagli studi post-marketing

Cesare Braggion
Responsabile Area Ricerca clinica, Direzione scientifica FFC Ricerca

Il filone di ricerca sui modulatori della proteina CFTR, che si è sviluppato negli ultimi 15-20 anni, ha portato diversi farmaci all'immissione in commercio. Se consideriamo i risultati ottenuti negli **studi clinici di fase 3** (riguardanti efficacia, dosaggio, rapporto rischi/benefici del farmaco e svolti su un gran numero di malati), **il Kalydeco e il Kaftrio** sono stati considerati **altamente efficaci** nel trattamento della fibrosi cistica (FC) (1-4). Solitamente i criteri presi in considerazione per valutare l'efficacia di questi farmaci sono l'aumento del **parametro della spirometria** (FEV1, volume espiratorio forzato nel primo secondo), la riduzione del numero di esacerbazioni (infezioni) polmonari, la riduzione del cloro sudorale e il miglioramento dei **sintomi respiratori**.

Il Kalydeco e il Kaftrio sono risultati molto efficaci negli studi clinici sperimentali, di qui il notevole interesse alla verifica nella vita reale

Il Kalydeco e il Kaftrio **migliorano questi parametri** in maniera simile o superiore rispetto agli altri modulatori in com-

mercio, cioè l'Orkambi e il Symkevi.

A Kalydeco e Kaftrio faremo riferimento considerando solamente gli **studi post-marketing** effettuati nella vita reale. Questi ultimi, diversamente dagli studi di fase 3, riguardano anche coloro che hanno una **malattia polmonare** avanzata o lieve, coloro che hanno una **malattia del fegato** di diversa entità o hanno nelle vie aeree **batteri** che sono considerati favoriti un peggioramento della malattia, come il *Burkholderia cepacia complex* e il *Mycobacterium abscessus*. Inoltre, nella vita reale i controlli presso i centri specialistici possono essere meno regolari. Infine, dall'osservazione prolungata nel tempo svolta in questi studi, possono emergere **effetti avversi** non rilevati dalla ricerca clinica di fase 3 e si può valutare se l'efficacia registrata inizialmente si mantiene inalterata nel tempo.

Attualmente il Kalydeco e il Kaftrio sono stati autorizzati per la prescrizione da parte dei centri specialistici, con spesa **a carico del Sistema**

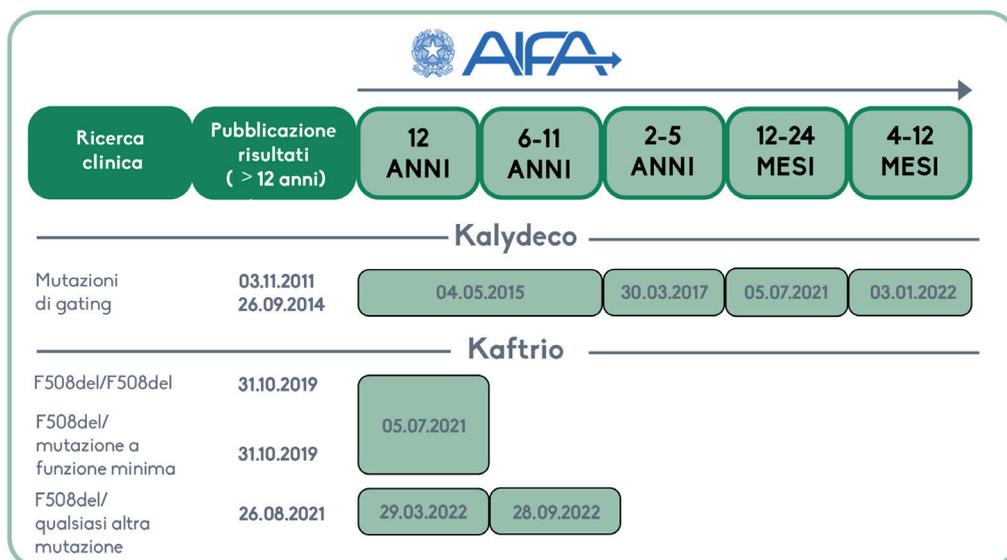


Figura 1. Iter autorizzativo di AIFA per i farmaci Kalydeco e Kaftrio. Sono riportate le date della pubblicazione dei risultati degli studi di fase 3 e le date di autorizzazione da parte di AIFA all'immissione in commercio con spesa a carico del Sistema Sanitario Nazionale, considerando le diverse mutazioni per le quali i due farmaci sono indicati e, allo stato attuale, le fasce di età a cui i due farmaci sono prescrittibili.

Sanitario Nazionale (Figura 1). Il primo per le persone con fibrosi cistica il cui genotipo è caratterizzato dalla presenza di una mutazione di classe III (o di *gating*), a partire da un'età di 4 mesi, e il secondo per il genotipo con presenza di almeno una mutazione F508del, a partire dai 6 anni di età.

Senza considerare l'età, questi due farmaci sono oggi **disponibili per circa il 70% delle persone italiane con FC** (5). Non è attualmente disponibile un modulatore di CFTR per le persone italiane con la mutazione N1303K, le mutazioni di classe I (come G542X e W1282X), le mutazioni di classe IV e V (come 2789+5G>A e D1152H) e le mutazioni rare, quando la seconda mutazione non è F508del.

Gli studi post-marketing su Kalydeco

Il primo rilievo emerso dagli studi post-marketing dopo l'immissione in commercio del Kalydeco è stato che, anche nella malattia polmonare avanzata, si ottenevano **buoni risultati**, seppur con un incremento iniziale del FEV1 di minore entità rispetto agli studi clinici di fase 3, rispettivamente di 5 punti rispetto ai 10 punti di percentuale predetta (6).

Il Kalydeco è il farmaco studiato nella vita reale per un periodo di tempo più lungo

Per questo farmaco abbiamo a disposizione **studi osservazionali di lunga durata**, poiché il farmaco è entrato in commercio nel 2012 negli USA, nel 2013 nel Regno Unito, nel 2015 in Italia. Gli studi osservazionali consistono nel registrare dati e informazioni di ciò che avviene nella realtà senza alcun intervento sperimentale.

Se consideriamo gli studi che hanno valutato l'**efficacia e la sicurezza** del Kalydeco per almeno 4 anni, emergono i seguenti risultati: 1- l'aumento iniziale del **FEV1** era mediamente inferiore a quello ottenuto negli studi clinici di fase 3, ma si confermavano ed erano persistenti per tutta la durata degli studi la riduzione nel numero delle **esacerbazioni polmonari**, il miglioramento dello **stato nutrizionale** e la riduzione dei **sintomi respiratori**; 2- dopo l'incremento iniziale si registrava un declino del FEV1, seppur di variabile entità nei diversi studi (Figura 2); 3- *Pseudomonas aeruginosa* veniva

isolato nelle colture dell'espettorato con minore frequenza; 4- si confermavano gli **effetti avversi**, considerati lievi, già registrati negli studi clinici di fase 3, come l'aumento degli enzimi epatici, la cefalea, il dolore addominale e l'e-

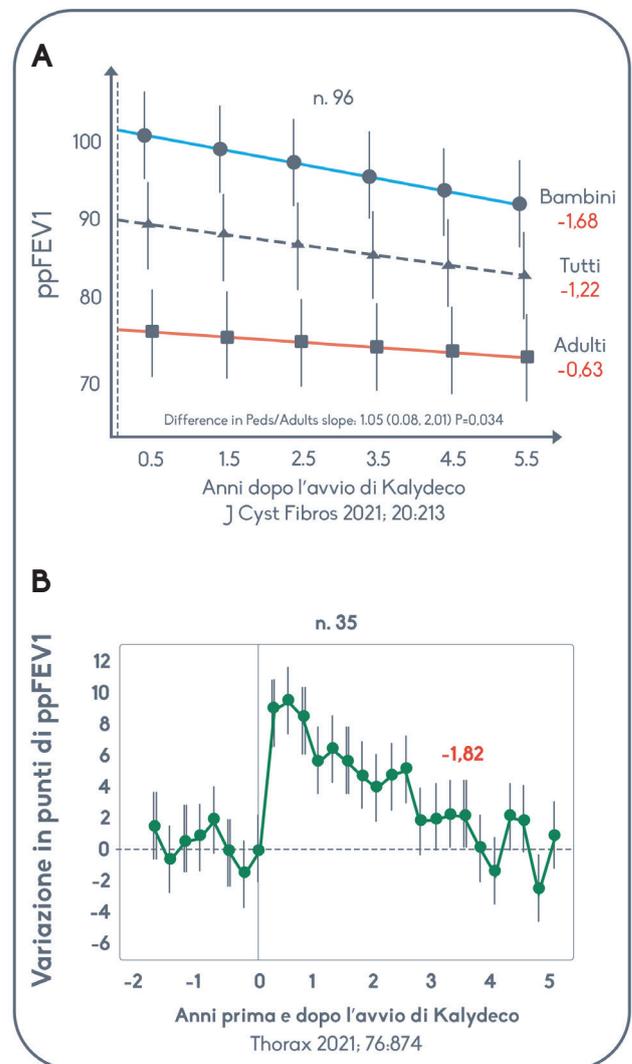


Figura 2. Studi prolungati nella vita reale del Kalydeco. Perdita annuale di FEV1 (ppFEV1) in punti di percentuale predetta. Sono riportati i risultati di due studi: quello in alto (A) ha incluso 96 persone con fibrosi cistica ed età varia. Il monitoraggio dura per tutte le età per 5,5 anni; quello in basso (B) ha incluso 35 persone di età adulta controllate per 5 anni. In A, le linee descrivono il declino del FEV1 (volume espiratorio forzato al primo secondo), a seconda dell'età: nei bambini (linea azzurra in alto), negli adulti (linea arancione in basso), in tutti i partecipanti (linea tratteggiata centrale). Quanto più decrescenti sono le linee tanto più rapido nel tempo è il declino della spirometria, espresso come perdita annuale in punti di percentuale predetta (numeri in rosso). Sia bambini che adulti mostrano, pur assumendo il farmaco un declino della funzionalità respiratoria. Anche lo studio in B dimostra, dopo un primo aumento del FEV1, una tendenza al declino del parametro in 5 anni dall'inizio della terapia con Kalydeco. Tuttavia, è bene sottolineare che il farmaco determina un notevole controllo nell'evoluzione della malattia, in quanto chi lo assume presenta valori di funzionalità polmonare invariati rispetto a 5 anni prima. Per questo si usa dire in termini semplici che il farmaco "ferma" la malattia.

ruzione cutanea; solo in alcuni casi sono stati registrati altri sintomi come aumento delle secrezioni bronchiali, cataratta oculare, depressione; 5- quando l'**aderenza alla terapia** è stata valutata con metodi più accurati, essa diminuiva nel tempo solo lievemente, mentre veniva registrata una riduzione nell'uso della terapia inalatoria, che riguardava gli antibiotici e soprattutto la terapia mucolitica (con DNase e salina ipertonica) (7-12).

Per il Kalydeco è confermata l'efficacia, anche nella vita reale. Si attendono i risultati in età pediatrica

Gli studi nella vita reale **confermano l'efficacia clinica** del Kalydeco. Non è stato chiarito se il **declino della funzionalità respiratoria** può essere giustificato da una riduzione dell'aderenza alla complessa terapia quotidiana o alla somministrazione dello stesso modulatore o se, invece, avviene per ragioni intrinseche a un recupero solo parziale della funzione della proteina CFTR.

Gli studi nella vita reale **confermano l'efficacia clinica** del Kalydeco. Non è stato chiarito se il **declino della funzionalità respiratoria** può essere giustificato da una riduzione dell'aderenza alla complessa terapia quotidiana o alla somministrazione dello stesso modulatore o se, invece, avviene per ragioni intrinseche a un recupero solo parziale della funzione della proteina CFTR.

Gli studi nella vita reale **confermano l'efficacia clinica** del Kalydeco. Non è stato chiarito se il **declino della funzionalità respiratoria** può essere giustificato da una riduzione dell'aderenza alla complessa terapia quotidiana o alla somministrazione dello stesso modulatore o se, invece, avviene per ragioni intrinseche a un recupero solo parziale della funzione della proteina CFTR.

Comunque, l'incremento iniziale della funzione respiratoria ottenuta con il farmaco, anche se tende a non mantenersi nel tempo, consente un **miglioramento della qualità e della durata della vita**.

Ci attendiamo ora delle informazioni preziose sugli effetti del farmaco, somministrato in **età pediatrica** e soprattutto precocemente.

Nei soggetti con malattia avanzata il Kaftrio può risparmiare il trapianto polmonare

Gli studi post-marketing su Kaftrio

L'entrata in commercio più tardiva del Kaftrio (in Italia è in commercio dal luglio 2021) non consente ancora di ricavare dagli studi post-marketing un profilo di efficacia e sicurezza del farmaco nel tempo medio o prolungato. **Gli studi a breve termine** (al massimo 12 mesi) nella malattia avanzata consentono di confermare la sua efficacia in questo contesto e

Autore e anno	Disegno studio	Persone con FC (N°)	Durata studio (mesi)	Aumento ppFEV1	Altri risultati
Burgel, 2021	Prospettivo	245	3	+ 15.1	AA, sospensione lista attesa TP in 11/15
O'shea, 2021	Retrospektivo	14	5	+ 9.0	AA, riduzione cloro sudorale
Djavid, 2021	Retrospektivo	22	12	+ 7.6	AA, sospensione lista attesa TP 1/4
Birmingham, 2021	Retrospektivo	50	1	+ 7.9	
Carnovale, 2021	Retrospektivo	47	6	+ 14.2	AA, riduzione cloro sudorale, sospensione lista attesa TP in 3/3
Carnovale, 2022	Retrospektivo	26	12	+ 15.3	AA, riduzione cloro sudorale
Shakir, 2022	Prospettivo	32	6	+ 9.2	AA, migliorano i sintomi di sinusite e GER
Kos, 2022	Prospettivo	20	12	+ 13.7	AA, lista attesa TP temporaneamente sospesa in 6/6
Stylemans, 2022	Retrospektivo	14	3	+ 9.0	Riduzione esacerbazioni
Volpi, 2023	Retrospektivo	130	24	+ 14.5§	Non responders il 10%

variazione di FEV1 in punti di percentuale predetta (ppFEV1) AA: migliorano i sintomi, nutrizione, n. esacerbazioni; §: mediana di aumento dopo 12 mesi (dati provvisori); TP: trapianto polmonare; GER: reflusso gastro-esofageo

Tabella 1. Gli effetti di Kaftrio nella malattia avanzata. (FEV1 + 40% pred. – Inserimento lista trapianti). Sono riportate le caratteristiche e i risultati principali di 10 studi che hanno considerato gli effetti del Kaftrio nelle persone con fibrosi cistica e malattia polmonare avanzata. L'incremento del FEV1 dopo l'avvio del farmaco è paragonabile a quello registrato in coloro che avevano una malattia polmonare lieve e moderata, inclusi nei trial di fase 3. Nell'ultima colonna è indicato (in rosso) il numero di persone che, dopo l'avvio della terapia con il Kaftrio, sono uscite dalla lista d'attesa per il trapianto, evento che rappresenta un risultato sorprendente. L'ultimo studio (Volpi 2023) è quello finanziato dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, che si concluderà quest'anno: i risultati indicati sono perciò da considerarsi provvisori.

soprattutto di mettere in evidenza come per molte persone con maggiore gravità l'uso del farmaco ha permesso che **uscissero dalla lista d'attesa per il trapianto di polmone** (Tabella 1) (6, 13).

Inoltre, si è vista una **variabilità nell'incremento iniziale della spirometria**, che però trova una giustificazione nelle differenze di inclusione negli studi: è emerso che l'incremento del FEV1 era maggiore in coloro che non avevano mai assunto precedentemente un modulatore (eterozigoti per la mutazione F508del e una mutazione a funzione minima), rispetto a coloro che precedentemente avevano assunto un modulatore come l'Orkambi, il Symkevi o il Kalydeco (omozigoti F508del o eterozigoti per F508del e una mutazione di *gating* o una mutazione a funzione residua).

Due studi nella vita reale, uno della durata di 6 mesi (studio prospettico) e l'altro della durata di circa 2 anni (studio di registro retrospettivo), hanno confermato i **buoni risultati clinici** del farmaco (14, 15).

Lo studio condotto con i dati del Registro statunitense ha evidenziato un **incremento medio del FEV1** nel primo e secondo anno di terapia rispettivamente di 8,2 e 8,9 punti di percentuale predetta. Dai dati emerge anche un aumento di quasi 3 volte della percentuale di perso-

ne con FC che hanno avuto un aumento della bilirubina oltre 2 volte il limite superiore della norma, a riprova di una **ripercussione sul fegato** (15).

Una delle priorità indicate dalle persone con FC per la ricerca è quella di **ridurre il carico terapeutico**, quando si assumono farmaci efficaci come il Kalydeco e il Kaftrio.

Un primo studio ha dimostrato che, in terapia con Kaftrio, la **sospensione per 6 settimane** di uno dei due farmaci mucolitici, somministrati per via inalatoria (come la DNase o la salina ipertonica), non aveva un effetto sul FEV1 (16). Questo buon risultato iniziale andrebbe confermato considerando anche le eventuali differenze, nel declino della funzione respiratoria in un tempo più prolungato, tra chi sospende un farmaco della terapia cronica e chi invece ne mantiene la somministrazione.

Per il Kaftrio gli effetti avversi registrati riguardano principalmente il fegato e il sistema nervoso centrale

Per quanto riguarda il **profilo di sicurezza** del Kaftrio nella vita reale, si confermano gli **effetti avversi più comuni**, già indicati anche per il Kalydeco (Tabella 2).

Diversamente da quest'ultimo, l'effetto sul fegato si è manifestato in quattro casi anche con un effetto tossico diretto sulle cellule epa-

EFFETTI AVVERSI COMUNI	Aumento enzimi epatici (ALT > 3 volte: 2,5 e 3,1% dei casi) [1,3] Eruzione cutaneo: 11, 14 e 15% dei casi [2,3,4] Mialgia: 4,7 e 7,7% dei casi [2,3] Cefalea: 4,2 e 6,2% dei casi [2,3] Ipertensione arteriosa: 5% dei casi [14]
EFFETTI AVVERSI NON COMUNI	Danno epatico da farmaci in 4 casi (+ 3 dopo trap. Epatico) [6-9, 10, 11] Dolorabilità testicoli a pronta risoluzione in 7 casi [12] Calcolosi colecisti + colecistite in 7 casi (1,4%)(colecistectomia in 6) [13] Confusione, «nebbia» mentale in 6 e 19/226 casi (7,1%) [15, 16] Peggioramento di ansia/depressione in 2 casi [17, 18] Depressione e tentativo di suicidio in 2 adolescenti [19] Comparsa/peggioramento acne in 19 adulti e nevi melanocitici in 1 [22] Pancreatite: 1 caso - Cataratta neonatale in 3 casi [5, 20]
1: JCF 2023, January 19; 2: JCF 2022, 21:489; 3: AJRCCM 2021; 204:64; 4: Pharmacol Res Perspect 2022; 10:e01015; 5: JCF 2021; 20:768; 6: JCF 2021; 20:712; 7: JCF 2022; 21:160; 8: JCF 2022; 21:e99; 9: JCF 2022; 21:881; 10: JCF 2022; 21: 227; 11: JCF 2022; 21:e8; 12: JCF 2020; 19:e39; 13: JCF 2021; 20:506; 14: JCF 2022; 21:885; 15: JCF 2022; 21:339; 16: JCF 2022; 21:1061; 17: Psychosomatics 2020; 61:735; 18: Lan-cet Respir Med 2022; 10:267; 19: JCF 2023, February 7; 20: JCF 2022; 21:1074; 21: JCF 2021; 21:1066; 22: JCF 2022; 21:1070	

Tabella 2. Effetti avversi attribuibili al Kaftrio. Quelli più comuni sono stati registrati per tutti i modulatori di CFTR. Considerando quelli meno comuni, sono da sottolineare, perchè inattesi, quelli che hanno coinvolto il sistema dei recettori del sistema nervoso centrale. Mentre la comparsa o il peggioramento dell'ansia e della depressione sono effetti avversi comuni anche agli altri modulatori, quelli di confusione e nebbia mentale, che hanno interessato fino al 7% delle persone in una casistica, non sono mai stati segnalati prima. In fondo alla Tabella sono indicati i riferimenti bibliografici.

tiche (necrosi cellulare), che si è risolto con la sospensione del farmaco (17-19). Sono emersi inoltre effetti avversi inaspettati del farmaco sul **sistema nervoso centrale (SNC)**: il peggioramento dell'ansia e depressione è già stato segnalato anche per altri modulatori di CFTR, come il Kalydeco e l'Orkambi.

L'uso dei modulatori ha fatto aumentare il numero di gravidanze nelle donne con FC

Nel caso di Kaftrio sono invece ben più frequenti le **alterazioni dell'attenzione**, il disorientamento e la confusione (*fogginess*), che farebbero pensare a un effetto del farmaco sul

sistema recettoriale del SNC (20-24). Questo aspetto andrà approfondito con studi *ad hoc* non solo sui modelli animali.

I farmaci modulatori in gravidanza

Merita infine sottolineare che il miglioramento clinico ottenuto con i modulatori ha spinto molte donne ad **avviare e portare a termine una gravidanza**. Forse ciò è stato possibile anche grazie a un miglioramento nella fertilità femminile. Negli USA il Registro dei pazienti ha fatto registrare un **numero doppio delle gravidanze** nel 2020 e nel 2021, rispetto agli anni precedenti (25).

È noto che i farmaci modulatori **attraversano la placenta** e arrivano perciò al feto; analogamente essi sono **presenti nel latte materno**, seppure in piccole quantità. Dalle prime esperienze, retrospettive e registrate con questionari ai medici in circa un centinaio di gravidanze e di allattamento in corso di terapia con i diversi modulatori, **non sono emersi evidenti effetti negativi** per la madre o il neonato, attribuibili ai farmaci (26, 27).

Occorre peraltro tener conto del **rischio per la madre e il nascituro**, specie quando la malattia polmonare è avanzata o ci sono stati precedenti di interruzione spontanea o di malformazioni neonatali; occorre verificare nei neonati il possibile aumento degli enzimi epatici e, con una visita oftalmologica, la possibile presenza di cataratta (28, 29).

È già stato avviato negli USA uno **studio prospettico** per monitorare gli effetti dei modulatori durante la gravidanza e l'allattamento, che fornirà ulteriori e più affidabili informazioni.

Per ora non ci sono evidenti effetti negativi dei modulatori su madri e neonati. Occorrono ulteriori conferme da studi prospettici, in corso

Riferimenti bibliografici

- Ramsey BW, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663-72
- De Boeck K, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014; 13:674-80
- Middleton PG, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381:1809-19
- Heijerman HGM, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394:1940-48
- Registro Italiano Fibrosi Cistica, Report 2019-2020. *Epidemiol Prev* 2022; 46, Suppl 2:1-38
- Shteinberg M, et al. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29:190112
- Simmonds NJ, et al. Vocal: an observational study of ivacaftor for people with cystic fibrosis and selected non-G551D gating mutations. *J Cyst Fibros* 2023; 22:124-31
- Granger E, et al. Treatment patterns in people with cystic fibrosis: have they changed since the introduction of ivacaftor? *J Cyst Fibros* 2022; 21:316-22
- Guimbellot JS, et al. Long-term clinical effectiveness of ivacaftor in people with G551D CFTR mutation. *J Cyst Fibros* 2021; 20:213-19
- Kawala CR, et al. Real-world use of ivacaftor in Canada: a retrospective analysis using the Canadian Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros* 2021; 20:1040-45
- Mitchell RM, et al. Longitudinal effects of ivacaftor and medicine possession ratio in people with the Gly551Asp mutation: a 5-year study. *Thorax* 2021; 76:874-79
- Volkova N, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020; 19:68-79
- Martin C, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21:489-96
- Nichols DP, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis – A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:529-39
- Bower JK, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros* 2023; March 22. Advance online publication

Gli studi post-marketing di FFC Ricerca

Gli studi post-marketing hanno evidenziato il loro potenziale nel precisare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci modulatori di CFTR.

Anche la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Due progetti strategici di FFC Ricerca studiano l'effetto del Kaftrio nella vita reale nelle persone con FC italiane

sta contribuendo in questa direzione, in collaborazione con SIFC (Società Italiana Fibrosi Cistica) e i centri clinici FC italiani. L'attenzione è puntata sul **monitoraggio del modulatore Kaftrio**.

Un **primo studio** è in fase di completamento quest'anno e si è rivolto a persone con FC di età uguale o maggiore di 12 anni con genotipo caratterizzato da una mutazione F508del e una mutazione a funzione minima, tutte con malattia polmonare avanzata in trattamento con Kaftrio (progetto *Effetto Kaftrio*). Un **secondo studio** riguarderà soggetti sempre con lo stesso genotipo curati sempre con Kaftrio, ma con malattia variamente espressa (progetto *Kaftrio nella vita reale*). Qui il numero dei soggetti sarà maggiore e coinvolgerà anche coloro che hanno iniziato ad assumere il farmaco dopo l'approvazione da parte di AIFA (Agenzia Italiana Farmaco, 05/07/2021).

Riferimenti bibliografici

- Mayer-Hamblett N, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomized, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):329-340
- Stylemans D, et al. A case of self-limited drug induced liver injury under treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: when it is worth taking the risk. *J Cyst Fibros* 2021; 20:712-14
- Lowry S, et al. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. *J Cyst Fibros* 2022; 21:e99-e101
- Gardiner A, et al. Elx/tez/iva use in cystic fibrosis liver disease: is the perspective of improved lung function worth the risk? *J Cyst Fibros* 2022; 21:881-84
- Tindell W, et al. Trikafta and psychopathology in cystic fibrosis: a case report. *Psychosomatics* 2020; 61:735-38
- Sutharsan S, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10:267-77
- Arslan M, et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023, February 7. Advance online publication
- Heo S, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2022, 21:339-43
- Spoletini G, et al. Dose adjustments of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21:1061-65
- <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- Nash EF, et al. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators – an international survey. *J Cyst Fibros* 2020; 19:521-26
- Taylor-Cousar JL, et al. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021; 20:402-6
- Gur M, et al. Pregnancy in cystic fibrosis – past, present, and future. *J Clin Med* 2023; 12:1468
- Jain R, et al. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. *J Cyst Fibros* 2022; 21:1074-76



COME NASCE UN FARMACO PER IL RECUPERO DELLA PROTEINA CFTR MUTATA

Il cammino della scoperta di nuovi farmaci modulatori

Paola Barraja

Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF), Università degli Studi di Palermo

La ricerca farmacologica per la scoperta di nuovi farmaci

Il motivo principale che spinge i ricercatori a studiare nuovi farmaci è la necessità clinica di trovare un composto in grado di **curare una determinata patologia**. La moderna **ricerca farmacologica** si basa sulla conoscenza profonda della malattia che si deve curare, dei meccanismi cellulari e molecolari che la determinano e del "bersaglio" contro il quale il nuovo farmaco deve essere diretto. Un concetto, questo, sviluppato più di 100 anni fa dal premio Nobel Paul Ehrlich che formulò la **teoria del *magic bullet***, cioè che una sostanza chimica (il proiettile magico) possa selettivamente alterare processi fisiologici nell'organismo colpendo uno specifico bersaglio (Figura 1).

La vita di un nuovo farmaco ha inizio nella mente di una **squadra interdisciplinare di ricercatori**, composta sia da clinici, farmacologi, biologi che conoscono bene la patologia e i meccani-

smi cellulari, sia da chimici in grado di manipolare molecole attraverso processi di sintesi chimica in laboratorio per selezionare composti sempre più attivi e meno tossici. In particolare, la **chimica farmaceutica** è la branca della chimica che si occupa di sviluppare nuovi farmaci. Il diverso bagaglio di conoscenze di queste figure favorisce la capacità di risolvere i problemi e l'approccio all'innovazione che caratterizzano tutto il processo di *drug discovery*, cioè appunto la **scoperta di un nuovo farmaco**.

Il *drug discovery* è il processo che porta alla scoperta di nuovi farmaci e coinvolge molti ricercatori con diverse competenze

Il **bersaglio** che viene colpito dai farmaci è generalmente rappresentato dalle **proteine**, molecole importanti all'interno di specifici percorsi biologici. Un buon farmaco deve essere in grado di legarsi a una proteina in modo analogo a **una chiave con la sua serratura**: il farmaco (chiave) deve entrare e interagire con il suo bersaglio (serratura), per dare il via alla risposta terapeutica.

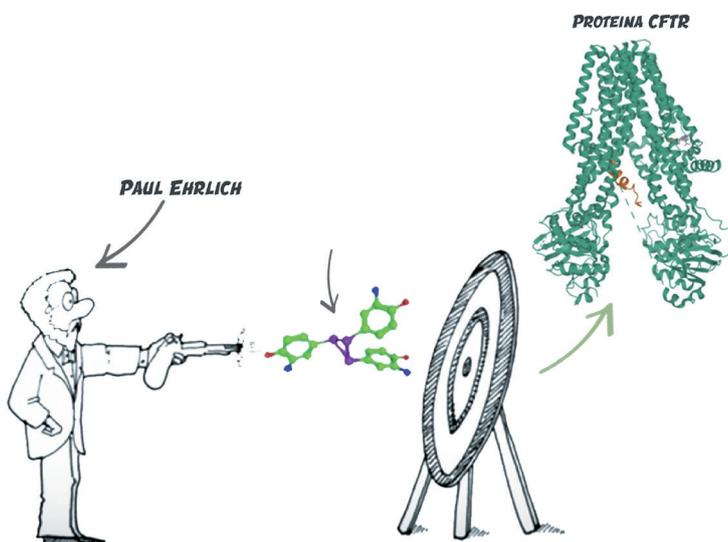


Figura 1. Il proiettile magico di Paul Ehrlich. Secondo l'ipotesi del proiettile magico, un farmaco con una struttura chimica ideale è in grado di riconoscere e legare uno specifico bersaglio (es. una proteina difettosa che ha perso le sue caratteristiche originali) ripristinando la sua funzione senza danneggiare o danneggiando in misura minima l'organismo ospite, così come un buon tiratore di pistola colpisce con una pallottola il suo bersaglio specifico e niente altro al di fuori di quel bersaglio.

tica. È importante che un farmaco sia in grado di legarsi al bersaglio nel modo **più specifico e selettivo possibile**, realizzando un perfetto adattamento chiave-serratura, in modo da ottenere un effetto terapeutico massimo con **limitati rischi di effetti indesiderati** dovuti a interazioni con altri bersagli cellulari (Figura 2).

Per essere efficace e avere limitati effetti collaterali, un farmaco deve legarsi con elevata selettività e specificità al suo bersaglio

La molecola che aspiriamo a usare come farmaco sull'uomo deve essere sottoposta a una lunga serie di studi che possono durare anche diversi anni. Si parte con l'esame dei chimici che, in laboratorio, verificano il maggior numero possibile di **caratteristiche della molecola**, sia positive (efficacia massima) sia negative (tossicità dovuta a interazioni secondarie con altri bersagli). Un aspetto cruciale è la **conoscenza del bersaglio** con il quale il farmaco deve interagire formando legami chimici specifici, analogamente alla chiave che deve avere la perfetta dimensione e forma, dentellatura, lunghezza per entrare nella serratura. Questo processo permette di selezionare quelle molecole che, sulla base della loro struttura, hanno **elevata probabilità di legarsi al bersaglio** e agire come ci si aspetta.

A questo punto emerge un altro concetto importante nell'ambito della chimica farmaceutica, quello di composto guida (*lead compound*). Il **composto guida** è una specie di prototipo scelto nell'ambito di una famiglia di molecole

simili (con la stessa struttura chimica ma con gruppi chimici diversi) che possiede caratteristiche particolarmente promettenti quali:

- **buona interazione** con il bersaglio per produrre l'effetto desiderato nella cura della malattia;
- **capacità di essere modificabile** per migliorare ulteriormente il legame al bersaglio;
- **facilità di somministrazione** ai pazienti e di distribuzione all'interno del corpo umano raggiungendo i diversi organi interessati senza causare danni.

I composti guida sono prototipi con attività farmacologica utile, da cui partire per la progettazione di nuovi farmaci

Volendo formulare un altro esempio, il composto guida è una sorta di prototipo di auto da corsa su cui i meccanici intervengono per apportare modifiche sui diversi componenti (motore, sospensioni, telaio, freni) per migliorare le prestazioni. Questo **processo di ottimizzazione** delle prestazioni è il risultato di una serie di cicli in cui le modifiche sono seguite da prove su strada per verificarne gli effetti. I risultati ottenuti servono per indicare nuove modifiche che possono essere apportate per **ottenere altri miglioramenti**. Allo stesso modo i chimici farmaceutici lavorano sul composto guida modificandolo per poi provarlo su strada, cioè valutando gli **effetti su cellule** e analizzando i risultati per progettare altre modifiche. Il miglioramento dei compo-

Gli effetti dei composti guida vengono valutati per progettare ulteriori modifiche

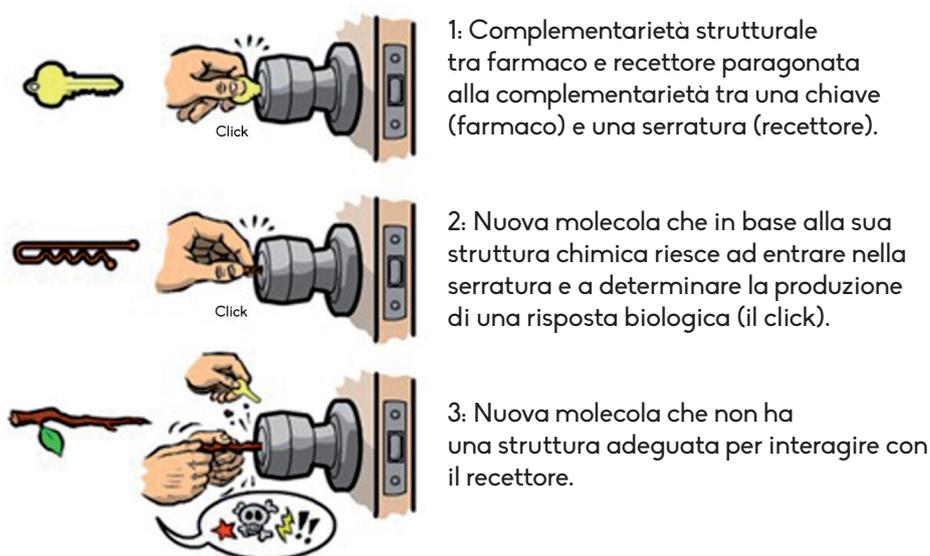


Figura 2. Il modello chiave-serratura. Solo la chiave che ha un perfetto inserimento riesce ad aprire una serratura.

sti guida deve rispondere ai **criteri di efficacia** (cioè la massima risposta biologica che il composto riesce a ottenere), **selettività** (effetto sul bersaglio primario) e le **cosiddette proprietà ADMET** (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Escrezione, Tossicità) che hanno una particolare importanza sul destino di un farmaco una volta introdotto all'interno del corpo umano.

Ulteriori informazioni possono essere ottenute anche dal cosiddetto *drug design*, un approccio molto utile per generare un nuovo farmaco, che consiste nel **disegnare al computer** la molecola e modificarla sulla base delle caratteristiche chimiche e strutturali del bersaglio biologico. La relazione tra la struttura chimica di una molecola e la sua **attività biologica** prende il nome di SAR, dall'inglese *Structure-Activity Relationship*.

L'insieme di queste fasi (progettazione, sintesi chimica, screening su cellule, analisi funzionale, *drug design*) prende il nome di **ottimizzazione** (Figura 3). Attraverso **cicli di ottimizzazione ripetuti** è possibile individuare i composti più promettenti e farli progredire verso il profilo del candidato ideale. Il fine ultimo è quello di **ottenere un farmaco candidato**, cioè una molecola che tra le tante analizzate abbia dimostrato di

Il processo di ottimizzazione di un composto guida permette di migliorarne le caratteristiche farmacologiche e di sicurezza

avere una **sufficiente selettività e potenza** del bersaglio e proprietà favorevoli tali da giustificare l'ulteriore sviluppo. Da ultimo, prima di valutare le nuove molecole sull'uomo, è indispensabile procedere con **studi sugli animali** (studi pre-

clinici) in modo da verificare *in vivo* la presenza di **tossicità** o di potenziali **effetti terapeutici** dei nuovi composti.

Nuove molecole per la fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC), una delle malattie genetiche più frequenti in Europa, è causata da mutazioni a carico della proteina CFTR (1), un canale permeabile al cloruro espresso nella membrana apicale di cellule epiteliali dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e riproduttore. Questa proteina rappresenta il **bersa-**

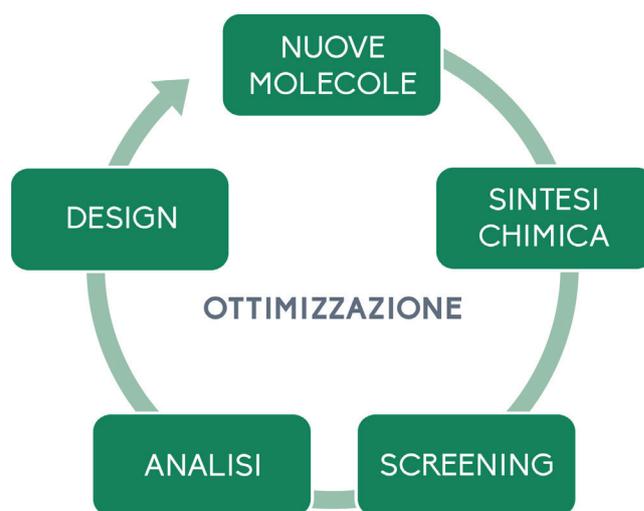


Figura 3. Ciclo di ottimizzazione del drug discovery.

Una volta individuato un composto guida attivo su un determinato bersaglio, si procede con la fase di ottimizzazione che consiste nella sintesi chimica di molecole analoghe ma con proprietà migliori. Questi analoghi vengono sottoposti a una serie di test di screening che ne valutano le proprietà chimiche (affinità, selettività, efficacia, stabilità) e biologiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione, tossicità). Una volta integrati e analizzati assieme, i dati raccolti vengono usati per progettare (disegnare) al computer ulteriori modifiche della struttura chimica e migliorare così sempre di più le caratteristiche biologiche dei composti.

glio farmacologico per il trattamento della FC. Le mutazioni (cioè errori) a livello del gene (cioè del DNA) di CFTR causano difetti che possono determinare alterazioni della forma, localizzazione e funzione della proteina. **La mutazione F508del** è la più frequente tra i pazienti con FC e colpisce una regione critica della proteina CFTR, determinando problemi multipli per cui la proteina F508del-CFTR viene **riconosciuta come difettosa** dai sistemi di controllo di qualità delle cellule e viene **degradata precocemente**.

La proteina CFTR mutata può essere in molti casi **recuperata** usando piccole molecole (correttori, potenziatori, amplificatori) che, attraverso un **legame diretto** con CFTR, ne migliorano la produzione, la stabilità e la capacità di trasportare cloruro, annullando almeno in parte i problemi causati da un gran numero di mutazioni. Al momento sono disponibili diversi tipi di **composti chimici** che, da soli o più spesso **in combinazione** (2), sono capaci di recuperare la funzione della proteina CFTR quando

questa è colpita da determinate mutazioni (tra cui F508del). Il trattamento con combinazioni di **composti che agiscono a diversi livelli** sulla stabilità, maturazione e funzione della proteina CFTR può avere un effetto sinergico sul risultato finale, cioè sulla secrezione di ioni mediata da CFTR.

La combinazione di più molecole modulatorie può avere un effetto sinergico sulla funzione di CFTR mutata

Per alcune persone con fibrosi cistica sono **già in uso farmaci efficaci** il cui principio attivo

è costituito da un potenziatore o da combinazioni di potenziatori e correttori. Esempi sono l'**Orkambi**, che comprende il correttore lumacaftor e il potenziatore ivacaftor e il **Kaftrio (3)**, che nasce dalla combinazione di due correttori (tezacaftor ed elexacaftor) e un potenziatore (ivacaftor) ed è al momento la terapia più appropriata ed efficace per le persone con FC con una o due copie della mutazione F508del nel loro DNA (Figura 4). Purtroppo, nonostante i notevoli progressi fatti finora, un **numero significativo** di persone con FC **non può beneficiare** dei correttori e potenziatori attualmente a disposizione perché hanno mutazioni il cui meccanismo d'azione è insensibile a tali farmaci. La **scoperta di nuovi modulatori** per il recupero di CFTR è pertanto fondamentale sia per coloro che hanno **mutazioni attualmente prive di un trattamento** farmacologico, sia per coloro che, pur avendo mutazioni come la F508del per le quali un farmaco già c'è, **mani-**

festano effetti collaterali o problemi di tollerabilità ai modulatori disponibili.

Negli ultimi anni, grazie ai finanziamenti di FFC Ricerca, il lavoro svolto dal nostro gruppo di ricerca (Università di Palermo) assieme a quello del prof. Luis Gallietta (TIGEM, Pozzuoli, NA) ha portato alla scoperta di un gruppo di nuove molecole, **diverse da quelle attualmente**

in commercio, che agiscono su CFTR con un meccanismo particolare e altamente efficace nel recupero funzionale della proteina F508del-CFTR. Le analisi sono state condotte non solo in modelli cellulari normalmente usati in laboratorio, ma anche in cellule epiteliali derivate da pazienti con FC e soprattutto in combinazione con correttori più tradizionali quali lumacaftor e tezacaftor.

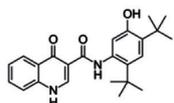
In questo gruppo di nuove molecole, il **composto PP007** si è mostrato particolarmente promettente per la sua significativa attività di **correttore**.

La scoperta di nuovi modulatori è fondamentale per le persone con FC con mutazioni prive di farmaci

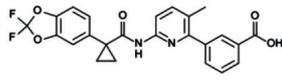
FFC Ricerca sostiene un progetto per sviluppare nuovi correttori dotati di forte attività biologica

I composti PP008 e PP028

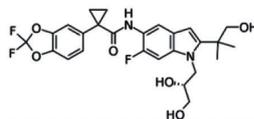
Prendendo spunto dalla scoperta di PP007, attraverso varie modifiche chimiche e cicli di ottimizzazione si è arrivati a trovare dapprima il composto PP008 e infine **PP028**, che ha mo-



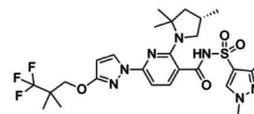
Ivacaftor o VX-770 (Potenziatore)



Lumacaftor o VX-809 (Correttore)



Tezacaftor o VX-661 (Correttore)



Elexacaftor o VX-445 (Correttore)

Nome farmaco

Kalydeco

Orkambi

Symkevi

Kaftrio

Principio attivo

Ivacaftor

Lumacaftor/
Ivacaftor

Ivacaftor/
Tezacaftor

Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor

Figura 4. Trattamenti terapeutici in uso per pazienti con fibrosi cistica.

strato una **forte attività di recupero** sulla proteina F508del-CFTR soprattutto se combinato con altri correttori.

Da osservazioni effettuate al microscopio a fluorescenza su cellule epiteliali bronchiali trattate con PP028 si è visto che questo nuovo composto agisce **stabilizzando la proteina CFTR**, permettendole di sfuggire alla degradazione da parte del meccanismo di controllo della cellula e di raggiungere la superficie (membrana) cellulare (Figura 5).

Il composto PP028, ottenuto tramite cicli di ottimizzazione, è in grado di recuperare CFTR soprattutto se combinato con altri correttori

Partendo da PP028, considerato come composto capostipite, l'attività della molecola è stata **progressivamente migliorata** attraverso cicli ripetuti di sintesi chimica e valutazione funzionale dei

composti sia su cellule CFBE41o- (una linea cellulare epiteliale immortalizzata di comune uso in laboratorio) sia su cellule epiteliali primarie, nasali e bronchiali, ottenute da pazienti con FC. Fino a ora sono stati sintetizzati in cicli successivi **circa 300 composti** della famiglia PP la cui attività è stata valutata su cellule con espressione di CFTR mutata per capire più nel dettaglio come agiscono e **migliorare le proprietà chimiche e funzionali**, così da rendere queste molecole più potenti ed efficaci.

Attualmente è in corso il progetto strategico **Molecole 3.0**, nato come evoluzione dei precedenti progetti FFC#4/2018 e FFC#3/2020 e finanziato da Fondazione per sviluppare nuovi correttori di CFTR, in linea con la mission *Una cura per tutti*.

È importante sottolineare, infatti, che i risultati

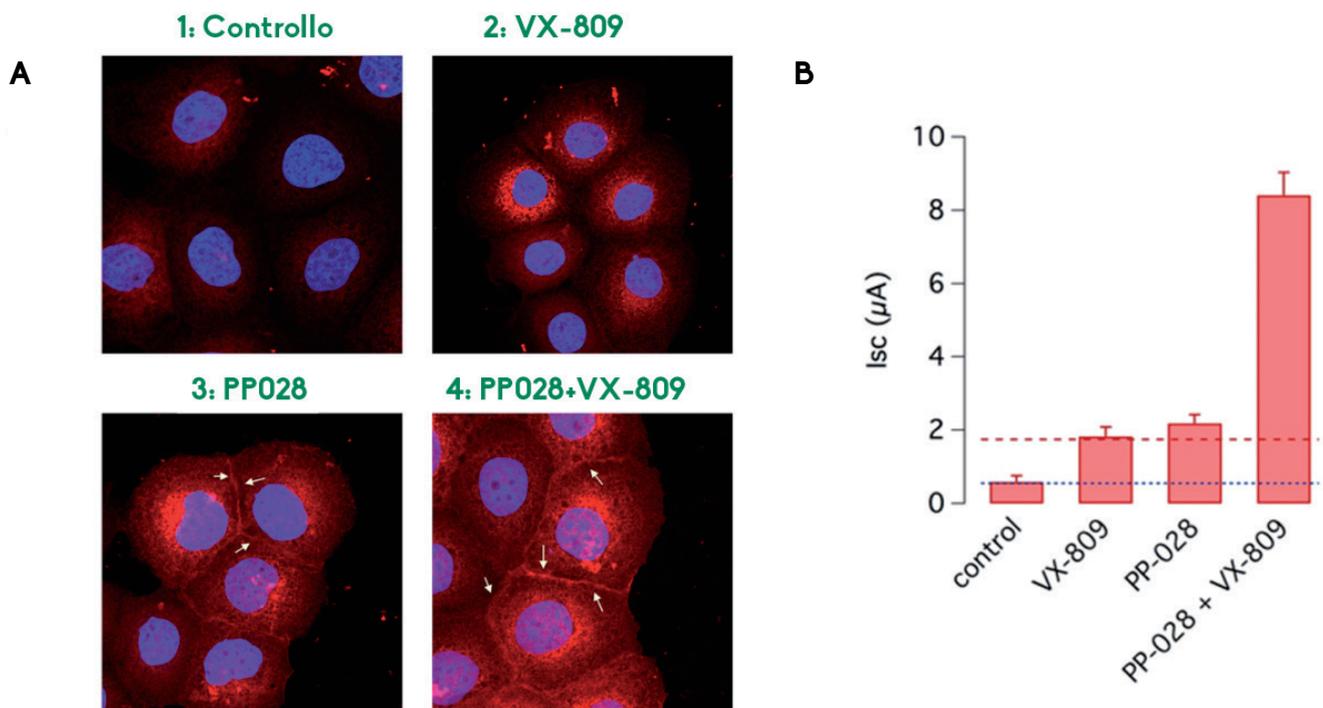


Figura 5. Efficacia del composto PP028 su cellule epiteliali bronchiali che producono la proteina CFTR con la mutazione F508del. La figura A mostra immagini acquisite al microscopio a fluorescenza di cellule epiteliali bronchiali immortalizzate (cioè modificate per crescere in laboratorio per un tempo molto lungo) trattate per 24 ore con VX-809 (cioè lumacaftor, A2), PP028 (A3), i due composti combinati insieme (A4) oppure non trattate (controllo, A1). In rosso la proteina CFTR, in blu il nucleo. Il trattamento con PP028 determina, come indicato dalle frecce, la comparsa di colore rosso sul bordo delle cellule. Questo è un indice di espressione di CFTR sulla superficie cellulare. Questo effetto è ancora più evidente nelle cellule trattate con i due correttori. La figura B mostra l'effetto del recupero della funzione di CFTR su cellule epiteliali bronchiali primarie (cioè derivate da paziente) in seguito al trattamento con i farmaci. Essendo CFTR una proteina canale, si può misurare la sua funzionalità attraverso l'intensità di corrente (indicata come Isc nel grafico) generata dal flusso di ioni cloruro attraverso uno strato di cellule. Nel grafico, la prima colonna corrisponde alla funzione di F508del-CFTR in cellule non trattate con farmaci; nelle colonne successive l'effetto causato dal trattamento con VX-809, PP028 e dalla combinazione dei due composti. Più alta è la colonna, maggiore è la corrente attraverso CFTR, maggiore è la sua funzione.

del progetto non avranno un impatto limitato alla mutazione F508del: è stato dimostrato che correttori e potenziatori di CFTR hanno la capacità di agire in maniera generale **su diverse mutazioni** che colpiscono la proteina.

Quindi, una volta ottenuto il farmaco candidato dotato delle migliori proprietà, questo sarà testato su un ampio pannello di mutazioni FC per **chiarire il profilo di attività** e definire

le mutazioni che potranno essere corrette da questa molecola.

Le nuove molecole potrebbero essere efficaci anche su mutazioni CFTR attualmente prive di trattamento

Un aspetto interessante e inatteso del progetto *Molecole 3.0* è stata la scoperta di una modifica sostanziale nella

struttura chimica di PP028 che ha portato a individuare una ulteriore **nuova famiglia di composti attivi**.

Il progetto sta ora avanzando su due fronti: da un lato i composti PP e dall'altro i nuovi derivati, che costituiscono un nuovo prototipo su cui lavorare. Si ritiene che questa scoperta **aumenterà la probabilità di ottenere correttori** con caratteristiche tali da diventare nuovi farmaci. Il progetto *Molecole 3.0* è stato rinnovato per un ulteriore anno di attività con l'obiettivo di selezionare composti attivi anche per mutazioni CFTR **attualmente prive di trattamento farmacologico**.

Le prospettive future del progetto sono di riuscire a ottenere una molecola adatta **alla sperimentazione preclinica e clinica**. Per questo scopo, nel nostro gruppo di ricerca continueremo a sintetizzare nuovi composti, selezionare quelli con caratteristiche farmacologiche migliori e a condurre test di laboratorio, sperando di **individuare il proiettile magico finale**.

Riferimenti bibliografici

1. Elborn, J S. Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388(10059):2519-2531
2. Veit G, Avramescu RG, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Mol Biol Cell. 2016; 27(3):424-433.
3. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. Drugs. 2019; 79(18):2001-2007.



TERAPIA GENICA PER LA FIBROSI CISTICA: LA RICERCA DI UNA CURA PER TUTTI

Una sfida con progressi e problemi ancora aperti

Serena Zacchigna

Responsabile Laboratorio di Biologia cardiovascolare ICGEB (Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie); Professore associato, Dipartimento di Scienze mediche, Università degli Studi di Trieste

Con la collaborazione di Edoardo Alfi, ICGEB e Università degli Studi di Trieste

Perché ha senso investire nella terapia genica per la terapia della fibrosi cistica

L'identificazione delle numerose mutazioni nel gene CFTR ha aperto la strada alla ricerca di **strategie farmacologiche selettive** mirate a correggere potenzialmente **tutti difetti di funzione** del canale per il cloro che la proteina rappresenta (1, 2). In questo panorama si inseriscono i farmaci modulatori di CFTR, molecole in grado di agire direttamente sul canale, aiutandone l'apertura (potenziatori) oppure facilitando il suo corretto processamento (correttori). Tuttavia, i farmaci modulatori oggi disponibili sono efficaci **solo su determinate mutazioni** di CFTR, le più comuni, e comunque solo su quelle in cui la proteina viene effettivamente prodotta, anche se non funziona correttamente. Molte altre mutazioni attualmente sono **prive di farmaci** (3).

La **terapia genica** si propone come cura per **qualsiasi tipo di mutazione di CFTR** presente nella persona malata (4). Si tratta di un approccio relativamente recente che, nella sua concezione originaria, mira a **inserire nelle cellule** dei pazienti con malattie ereditarie una **copia normale di un gene mutato** o un gene aggiuntivo,

Con la terapia genica si può potenzialmente intervenire su qualsiasi tipo di mutazione di CFTR

per compensare il suo malfunzionamento. Per la fibrosi cistica (FC), ciò significa inserire nelle cellule una copia normale del gene CFTR affi-

ché produca una **proteina CFTR funzionante**.

Punti di svolta nella ricerca della terapia genica

Sin dai primi studi di terapia genica in FC, ci si è resi conto che non sarebbe stato facile trasferire una copia normale dell'intero gene CFTR nelle cellule del polmone, l'organo bersaglio d'elezione. Il gene CFTR è un gene molto lungo e questo rende difficile il suo **trasporto nelle cellule-bersaglio** con i sistemi di trasferimento genico attualmente disponibili. Inoltre, una serie di fattori (tra cui il microambiente infiammatorio tipico della FC e la risposta immunitaria dell'organismo ricevente) ostacolano la penetrazione del gene normale nelle cellule delle vie aeree, rendendo di fatto **assai poco efficiente** il suo trasferimento nel polmone. Per questi motivi, a fronte di un iniziale entusiasmo generato dall'idea di poter rimpiazzare il gene CFTR mutato, le **difficoltà pratiche** hanno per un certo periodo **smorzato l'interesse** e gli investimenti di ricerca nel settore.

Nuovi **progressi tecnologici** hanno recentemente rinvigorito le speranze e le prospettive di poter agire a livello del DNA o dell'RNA di CFTR in maniera efficace (5). Questi progressi sono derivati soprattutto dalla **ricerca scientifica in altri campi** o per altre patologie; da un lato, l'accelerazione nello **sviluppo**

I rapidi avanzamenti della ricerca in altri campi, fra cui la pandemia da COVID-19, hanno prodotto tecnologie applicabili anche in fibrosi cistica

dei farmaci a RNA avuto durante la pandemia da COVID-19 consente oggi di pensare a nuove terapie per la fibrosi cistica basate appunto su molecole di RNA, più leggere e maneggevoli di quelle a base di DNA, per ripristinare la produzione di CFTR. Dall'altro, la realizzazione delle tecniche di *editing* genomico, con la scoperta e il perfezionamento del sistema taglia e cuci CRISPR-Cas, permettono di agire in maniera più precisa a livello del DNA di CFTR, correggendo le mutazioni presenti, senza trasferire l'intera copia normale del gene (Figura 1).

Gli approcci di terapia genica basati sull'RNA

L'RNA è la molecola che permette di trasferire le informazioni contenute nel DNA e usarle per la sintesi delle proteine. Nella cellula esistono diversi tipi di RNA, ciascuna con uno specifico compito: tra essi, l'RNA messaggero (o mRNA) ha la funzione di trasportare il messaggio contenuto nel DNA di un gene dal nucleo al citoplasma (la matrice fluida) della cellula, dove ha luogo la sintesi proteica; l'RNA transfer (tRNA) è invece responsabile della "costruzione" delle proteine, amminoacido (unità strutturale primaria) dopo amminoacido.

L'uso dell'RNA, come per il DNA, ha il vantaggio di essere **indipendente dalla specifica mutazione**, quindi potenzialmente efficace per tutte le persone con FC. L'approccio con RNA presenta anche altri vantaggi: la sua introduzione nella cellula **non interferisce con il DNA** e quindi non comporta il rischio di modificare il genoma del paziente; ha un **effetto transitorio** e, se necessario, il trattamento può essere modificato o interrotto. Infine, le molecole di RNA sono più piccole di quelle di DNA, sono **molto versatili** e facili da produrre in laboratorio. I programmi di vaccinazione a base di mRNA per SARS-CoV-2 hanno mostrato su larga scala la sicurezza e l'efficacia di questo approccio. Ci sono anche degli svantaggi: l'RNA è una **molecola più instabile** del DNA e si degrada rapidamente per cui risulta **più difficile il trasporto** e la consegna alle cellule bersaglio; inoltre vi è la necessità di ricorrere a **ripetute somministrazioni**.

In fibrosi cistica, ci sono attualmente due approcci di terapia genica basata sull'RNA in fase di studio: uno usa l'mRNA e l'altro il tRNA.

Per la terapia genica si possono usare due tipi di RNA: l'RNA messaggero (mRNA) o l'RNA transfer (tRNA)

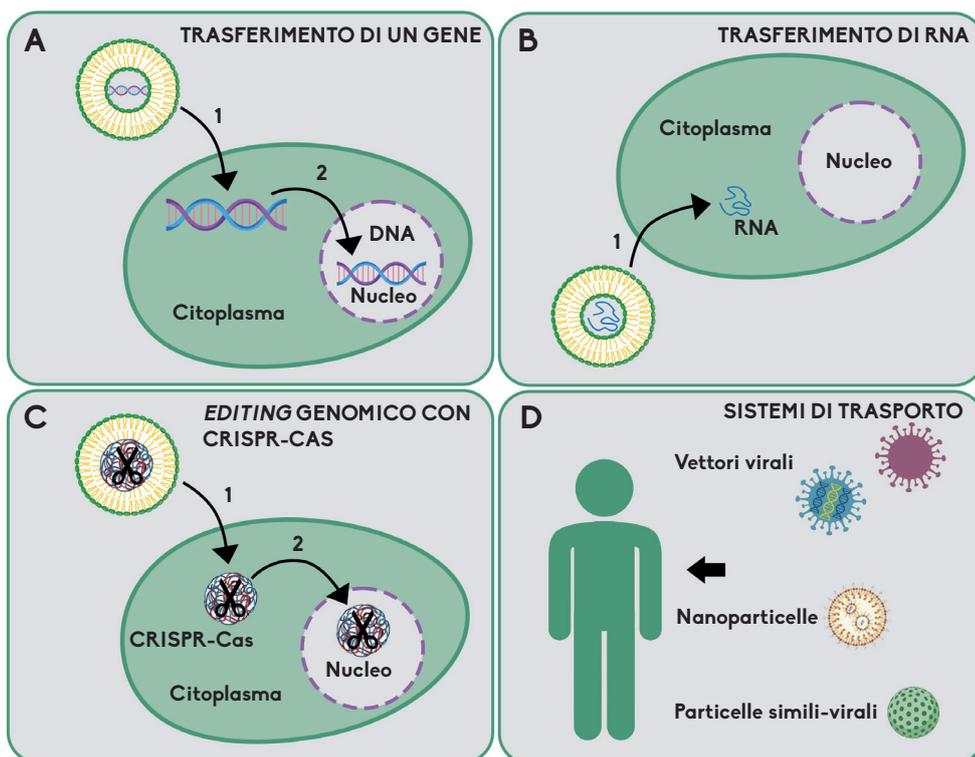


Figura 1. Gli approcci di terapia genica. In figura sono rappresentati alcuni dei principali approcci di terapia genica: in A quelli a base di DNA, che prevedono l'inserimento nelle cellule di un intero gene normale che funziona al posto di quello mutato; in B le terapie a RNA, in cui viene rilasciato nella cellula direttamente il messaggio (lo stampo) per produrre le proteine desiderate, senza entrare nel nucleo dove è contenuto il DNA; in C le tecnologie di *editing* genomico come CRISPR-Cas che permettono di correggere in maniera precisa gli errori a livello del DNA. In D sono rappresentati alcuni sistemi di trasporto usati per veicolare le diverse molecole nelle cellule bersaglio.

Nel 2018 l'azienda Translate Bio (del gruppo Sanofi, compagnia farmaceutica francese) ha iniziato uno **studio di fase 1/2** per valutare la sicurezza ed efficacia di un preparato a **base di mRNA**, chiamato MRT5005, da **somministrare via aerosol**. La raccolta dei dati si è conclusa a dicembre 2021 e dai risultati emersi

Ci sono studi con mRNA di CFTR somministrato per via aerosolica: uno con il composto MRT5005 (fase 1/2) l'altro con VX-522 (fase 1)

sembra che MRT5005 **non abbia raggiunto gli obiettivi** di efficacia previsti. L'azienda sta ora valutando se e come proseguire nella ricerca su questo preparato a mRNA.

Più recentemente (dicembre 2022), le aziende statunitensi

Vertex e Moderna hanno annunciato l'inizio di una **sperimentazione clinica di VX-522**, preparato a base di mRNA con somministrazione per inalazione. Lo studio è in fase di reclutamento di soggetti partecipanti e ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità del composto (studio di fase 1).

Per quanto riguarda la terapia a **tRNA**, si tratta di una strategia sviluppata principalmente per le **mutazioni stop**, cioè mutazioni che introducono un segnale di arresto nel DNA del gene (e quindi nel corrispondente mRNA) e portano

Alcuni studi in corso con tRNA riguardano le mutazioni stop (in fase preclinica)

a un'interruzione precoce della produzione di una proteina. Si è visto che è possibile sfruttare tRNA opportunamente modificati in modo che riconoscano il segnale di stop sull'mRNA, ma lo interpretino come

se fosse un'informazione normale, permettendo così la continuazione della sintesi proteica. Su questa particolare strategia **FFC Ricerca ha supportato due progetti FFC#5/2018 e FFC#5/2021** condotti presso l'Università di Palermo (STEBICEF), con l'obiettivo di studiare, su modelli cellulari, alcune mutazioni stop e mettere a punto nuovi strumenti per intervenire sulla regione di mRNA dove è presente lo stop.

L'editing genomico

Per *editing* (= correzione) genomico si intende un insieme di tecnologie che permettono

di **modificare il DNA** di un gene all'interno di un organismo. Si tratta di sistemi che agiscono come **correttori di bozze**, cioè individuano specifici punti nel genoma (costituito dall'insieme di tutti i geni presenti in una cellula dell'organismo) e rimuovono o sostituiscono il DNA di uno specifico gene mutato al fine di correggere gli errori presenti, senza la necessità di fornire dall'esterno una copia normale dello stesso gene.

Nel corso del tempo sono stati sviluppati diversi approcci di *editing* genomico. Una vera e propria rivoluzione si è verificata una decina di anni fa con la scoperta del **sistema taglia e cuci CRISPR-Cas**, un insieme di molecole naturalmente presenti nei batteri e da questi usate per difesa nei confronti dei virus. CRISPR-Cas si basa sulla combinazione di due elementi: un enzima Cas che genera tagli nel DNA e un RNA guida che indica a Cas dove tagliare (6). Per essere applicato alla fibrosi cistica, il sistema CRISPR-Cas deve essere in grado di individuare il punto nel gene CFTR in cui c'è una mutazione e tagliare il DNA **esclusivamente a livello della sequenza bersaglio**. Il danno causato allerta i naturali meccanismi di riparazione della cellula che, sulla base di un modello-stampo del DNA corretto di CFTR, inseriscono a livello del taglio il frammento genico corretto e riattaccano insieme i due capi del DNA. In questo modo si realizza la correzione permanente della mutazione (7).

La terapia genica sul DNA consiste nell'individuare e superare gli errori presenti in un determinato gene

Negli anni il sistema CRISPR-Cas si è evoluto e oggi esistono tecniche più raffinate di *editing*, chiamate *base editing* e *prime editing*, in grado di correggere le mutazioni **senza tagliare il DNA** ma convertendo l'informazione genetica errata in quella corretta. Grazie alla sua possibilità di agire, almeno in teoria, in **qualunque punto del genoma** apportando qualsiasi tipo di cambiamento desiderato, il sistema CRISPR-Cas ha generato molto entusiasmo nella comunità scientifica.

La scoperta del sistema CRISPR-Cas ha rappresentato una vantaggiosa rivoluzione per correggere le mutazioni nel DNA

È infatti un **sistema preciso ed efficiente**; è versatile, relativamente poco costoso e **semplice da personalizzare**, cioè da adattare a specifici errori nel DNA; è sufficiente una presenza transitoria e non permanente di CRISPR e Cas nella cellula, per il tempo necessario a effettuare la correzione; e i dati sperimentali *in vitro* e su modelli cellulari sembrerebbero indicare come **necessario un solo trattamento** con una tecnica di *editing* per avere un effetto duraturo sul DNA del gene mutato della cellula bersaglio.

CRISPR-Cas si può personalizzare, adattandolo a specifiche mutazioni geniche

Anche in campo FC sono stati avviati vari studi a livello internazionale per indagare l'applicabilità di CRISPR-Cas.

E questa Fondazione ha sostenuto i progetti condotti presso l'Università di Trento che hanno studiato su cellule epiteliali bronchiali con particolari mutazioni del gene CFTR l'effetto del sistema taglia e cuci

(FFC#1/2017, FFC#3/2019, FFC#2/2021).

Le questioni aperte che la ricerca deve risolvere nel campo della fibrosi cistica

Le cellule bersaglio

Innanzitutto, non è chiaro quali siano le cellule bersaglio più rilevanti da correggere e quale sia il **grado di correzione** richiesto per ottenere livelli di CFTR funzionante sufficienti a prevenire la comparsa di sintomi della malattia. Nel **polmone**, la proteina CFTR è prodotta da una popolazione di cellule relativamente piccola ma eterogenea, composta da cellule di diverso tipo e con diversa quantità di CFTR (Figura 2).

FFC Ricerca ha già avviato progetti sulla correzione di alcune mutazioni di CFTR con tecnica CRISPR-Cas

Non è ancora chiaro se, per essere efficace, una terapia genica FC debba ripristinare la funzione di CFTR **in tutti i tipi cellulari** o solo in quelli che producono più quantità di proteina (come un particolare tipo di cellula scoperta di recente e chiamata ionocita). Inoltre, alcuni tipi cellulari potrebbero essere **difficili da raggiungere** perché si trovano più in profondità nel tessuto polmonare. Sappiamo che le cellule più superficiali dell'epitelio bronchiale hanno un ciclo vitale molto breve, quindi un elevato ricambio (turnover) e questo le rende un bersaglio poco interessante per la terapia genica, che dovrebbe essere frequentemente ripetuta. Invece, come in tutti i tessuti, anche nel polmone ci sono **cellule staminali progenitrici** cioè cellule capaci di dare origine a tutti i tipi cellulari di un certo tessuto. Tali cellule potrebbero

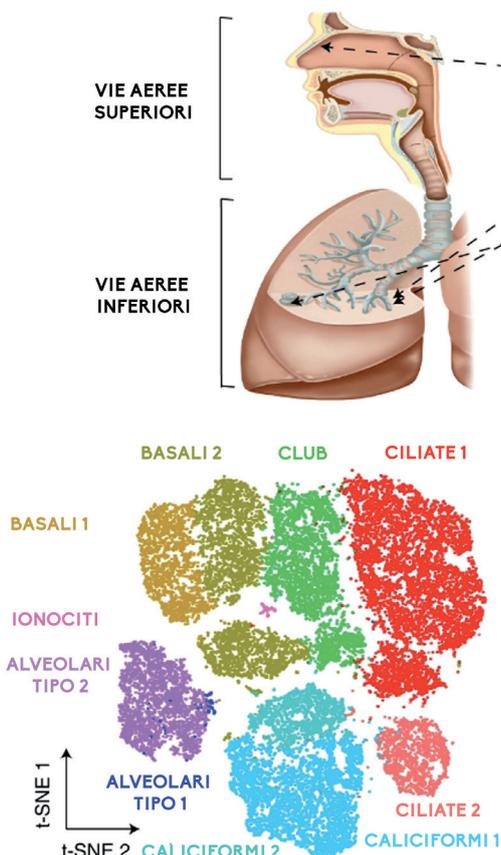


Figura 2. L'eterogeneità delle cellule che compongono il polmone.

I recenti progressi nelle tecnologie di studio delle cellule presenti in un tessuto (in particolare il metodo di sequenziamento a singola cellula o *single cell sequencing*) permettono un'analisi approfondita delle informazioni geniche di ogni cellula individuata. Grazie a tali informazioni è possibile riconoscere ciascuna cellula e distinguere all'interno di una popolazione. È stato possibile così ottenere una fotografia a elevata risoluzione della diversità cellulare che compone qualsiasi tessuto. Nel caso del polmone, ciò ha permesso di capire che il gene CFTR è espresso in misura variabile da diversi tipi cellulari e a livelli altissimi da una popolazione di cellule estremamente rara, i cosiddetti ionociti. Nella figura sono rappresentati in colori diversi i vari tipi di cellule che compongono l'epitelio delle vie aeree superiori (naso) e inferiori (bronchi, alveoli) e il tessuto polmonare: si tratta di diversi strati di cellule ciliate e calciformi (più superficiali) e poi sempre più in profondità cellule chiamate club (o cellule di Clara), cellule basali, cellule alveolari di tipo 1 e di tipo 2 e ionociti.

Immagine tratta da: Vieira Braga FA, Kar G, Berg M, et al. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat Med.* 2019;25(7):1153-1163.

essere il bersaglio ideale della terapia genica.

I sistemi di trasporto

Un secondo punto riguarda la necessità di trasferire il sistema CRISPR-Cas, l'RNA o il DNA all'interno delle cellule bersaglio e, quindi, di individuare un **sistema di trasporto** (vettore) il più efficiente possibile e in grado di superare sia le barriere cellulari (la membrana) che extracellulari (il microambiente polmonare, che in FC è particolarmente impenetrabile per la presenza di muco denso e stato di infiammazione cronica) (8).

Inizialmente gli sforzi dei ricercatori si sono concentrati sull'uso di **vettori virali**, ossia virus opportunamente modificati in cui viene inserita l'informazione genetica. Il vettore virale viene deprivato dei geni essenziali per la replicazione: il virus non può quindi riprodursi nell'organismo (è reso innocuo) ma è ancora capace di trasferire il materiale genetico che contiene all'interno della cellula. I vettori virali si sono dimostra-

Esistono diversi sistemi per trasportare le tecnologie di terapia genica all'interno delle cellule bersaglio

ti sistemi di trasferimento genico **sicuri ed efficienti** e sono **già usati in diverse applicazioni** di terapia genica personalizzata, soprattutto contro i tumori (9, 10).

Un altro tipo di vettore attualmente in studio è rappresentato dalle **nanoparticelle lipidiche**, piccole navette trasportatrici fatte di materiale inorganico capaci di veicolare sostanze o molecole a siti specifici. Le nanoparticelle possono trasportare molecole molto più grandi rispetto ai vettori virali, sono più facili da creare e modificare in base alle esigenze e sono **più tollerate** dal sistema immunitario dell'organismo ricevente.

FFC Ricerca sostiene lo studio di particolari nanoparticelle in grado di entrare nelle cellule e liberare le molecole trasportate al loro interno

Una terza alternativa per il trasporto di materiale genico consiste nelle **particelle simil-virali**, particolari nanoparticelle derivate da virus in grado di penetrare nelle cellule e rilasciare il contenuto desiderato. Uno dei progetti finanziati da FFC Ricerca (GMSG#1/2022) riguarda

proprio lo sviluppo di particelle simil-virali per il trasporto di CRISPR-Cas nel polmone.

La via di somministrazione

Le principali opzioni per la somministrazione di una terapia genica per la fibrosi cistica sono due: quella inalatoria e quella sistemica. L'**inalazione** è chiaramente meno invasiva, ma consente di raggiungere **solo le cellule superficiali** del tessuto polmonare e la sua efficacia è verosimilmente limitata per le difficoltà poste dal microambiente polmonare (11). La **via sistemica** (cioè la via generale per esempio attraverso infusione per via endovenosa) invece permette di raggiungere più facilmente le **cellule polmonari più profonde** che mantengono delle caratteristiche di staminalità (cioè capacità di dare origine a un grande numero di cellule più mature) e dovrebbe quindi garan-

La terapia genica può essere veicolata nell'organismo per via inalatoria o per via sistemica

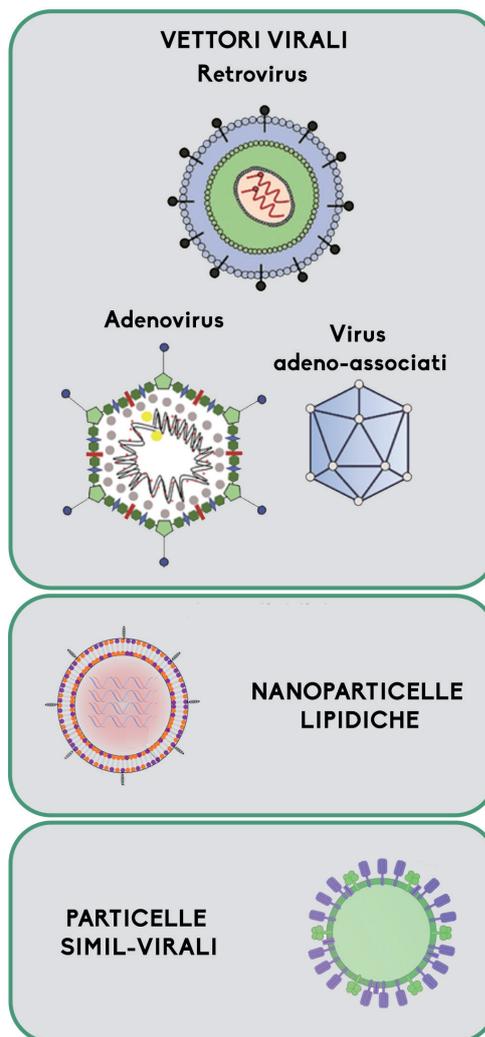


Figura 3. Sistemi di trasporto per la terapia genica. Nell'immagine ci sono alcuni esempi di vettori per la terapia genica, sia di tipo virale che nanoparticelle.

tire una continua produzione di epitelio respiratorio dotato di CFTR funzionante. Inoltre, la via sistemica permetterebbe di **raggiungere altri organi**, come il pancreas, dove si possono ipotizzare possibilità terapeutiche diverse a seconda delle condizioni del tessuto ricevente. Tuttavia, una somministrazione sistemica implicherebbe che molte altre cellule possano essere bersagliate con il rischio di aumentare eventuali **effetti off target** (vedi oltre).

La sicurezza

Infine, un ulteriore argomento di discussione è la sicurezza della terapia genica e, in particolare, dell'*editing* genomico. Il rischio è quello di introdurre nel DNA del paziente **modifiche indesiderate**, in siti diversi dal gene CFTR. Questi effetti off target potrebbero causare mutazioni potenzialmente associate allo sviluppo di tumori. Tuttavia, per quanto riguarda la tecnica CRISPR, la ricerca ha portato a notevoli **avanzamenti nella precisione del taglio** operato da Cas e quindi nella correzione del DNA, tanto che oggi sono a disposizione forbici Cas **molto sicure e affidabili** (12).

Le più recenti tecnologie di *editing* genomico sono precise e sicure, con ridotti effetti fuori-bersaglio

Quali sono i tempi necessari affinché la terapia genica diventi una realtà

Purtroppo non è possibile a oggi rispondere a questa domanda. Quello che abbiamo capito

è che si tratta di una **grande impresa**. Finora, la terapia genica classica, quella che trasferisce una copia di un gene normale in aggiunta al gene mutato, ha funzionato soprattutto per geni piccoli, e ancora meglio per quelle malattie in cui è possibile prelevare una cellula staminale, inserirvi il gene terapeutico e re-impiantare la cellula così modificata nel paziente, come nel caso delle malattie del sistema ematopoietico o della pelle.

In fibrosi cistica, il gruppo di ricerca UK *Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium* è l'unico che ha concluso nel 2015 una **sperimentazione clinica controllata** in cui oltre un centinaio di malati (con qualsiasi mutazione CFTR) ha fatto per un anno terapia genica con somministrazione di aerosol una volta al mese. Ma questa sperimentazione si è basata su conoscenze e tecniche che oggi appaiono superate. È in atto a livello mondiale un **enorme impegno scientifico**, medico, economico e industriale, proprio perché le applicazioni delle nuove scoperte hanno importanti ricadute in campi molto diversi. Dobbiamo ricordare che non molto tempo fa l'idea di avere dei farmaci in grado di curare le mutazioni di CFTR era considerata fantascienza, e invece poi i modulatori sono arrivati e hanno cambiato la vita di migliaia di pazienti. Ci sono ragionevoli speranze che questo possa avvenire anche nel campo della terapia genica per la fibrosi cistica.

Ci sono ancora difficoltà da superare per una terapia genica in FC ma l'interesse di tutto il mondo scientifico può favorire il suo percorso

Riferimenti bibliografici

- Rommens J.M., Iannuzzi M.C., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-1065
- Rich DP, Anderson MP, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature*. 1990;347(6291):358-363
- Wilson C. Future therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2022;10(8):e75-e76
- Allen L, Allen L, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun* 2023 Feb 8;14(1):693
- Lee JA, Cho A, Huang EN, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med*. 2021;19(1):452
- Geurts MH, de Poel E, et al. CRISPR-Based Adenine Editors Correct Nonsense Mutations in a Cystic Fibrosis Organoid Biobank. *Cell Stem Cell*. 2020;26(4):503-510.e7
- Vaidyanathan S, Salahudeen A.A, et al. High-Efficiency, Selection-free Gene Repair in Airway Stem Cells from Cystic Fibrosis Patients Rescues CFTR Function in Differentiated Epithelia. *Cell Stem Cell*. 2020;26(2):161-171.e4
- Koehler DR, Hitt MM, Hu J. Challenges and strategies for cystic fibrosis lung gene therapy. *Mol Ther*. 2001;4(2):84-91
- Drumm ML, Pope HA, et al. Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer. *Cell*. 1990;62(6):1227-1233
- Zabner J, Couture L.A, et al. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell*. 1993;75(2):207-216
- Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):684-691
- Maule G, Casini A, Montagna C, et al. Allele specific repair of splicing mutations in cystic fibrosis through AsCas12a genome editing. *Nat Commun*. 2019;10(1):3556



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

Progetto strategico
2014-2020

TASK FORCE FOR CYSTIC FIBROSIS (TFCF)

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

L'obiettivo del progetto è individuare nuovi correttori della proteina CFTR, più efficaci di quelli esistenti. Gli studi hanno prodotto un correttore molto potente, chiamato ARN23765.



Responsabile:

Tiziano Bandiera

(Dip. Drug Discovery, Istituto Italiano Tecnologia, IIT, Genova)



Partner:

Nicoletta Pedemonte

(Lab. Genetica Medica, Istituto G. Gaslini, Genova)

Partner corresponsabile:

Luis Galletta

(Università degli Studi di Napoli 'Federico II' e TIGEM, Pozzuoli, NA)



Durata:

04/2014 - 10/2020



Finanziamento totale:

€ 2.600.000



Nuovi e più efficaci correttori della proteina CFTR mutata

Il composto ARN23765, sviluppato dal progetto *Task Force for Cystic Fibrosis*, ha mostrato **elevata efficacia nel recupero della funzionalità di CFTR mutata** in test *in vitro* svolti anche su colture primarie di cellule isolate da persone con fibrosi cistica con mutazione F508del. Inoltre, ARN23765 si è dimostrato attivo **anche a basse concentrazioni** e ciò è di estremo interesse farmaceutico poiché riduce la possibilità di provocare effetti collaterali. Dopo la fase di scoperta (*drug discovery*) e quella di iniziale valutazione del rischio (*derisking*), ARN23765 è entrato in una nuova fase di test, quella degli **studi preclinici** per valutare, per esempio, la farmacocinetica (qual è il destino del composto nell'organismo), la formulazione (quali sono i migliori eccipienti per la sua somministrazione) e la tossicità.

Gli sforzi dei tre enti coinvolti nel progetto, l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT, Genova), l'Istituto Giannina Gaslini (IGG, Genova) e FFC Ricerca, hanno quindi permesso il raggiungimento di un **risultato estremamente importante e unico** nel panorama italiano ed europeo, ovvero individuare nuove molecole efficaci nel correggere la proteina CFTR. ARN23765, infatti, si è dimostrato essere **un buon candidato a diventare un farmaco** per il trattamento della fibrosi cistica, **in combinazione con altri correttori e potenziatori**, in grado di aumentare l'efficacia del recupero di CFTR analogamente a quanto avviene con il Kaftrio.

Grazie al **brevetto depositato** e alla **cessione della licenza** a un'azienda farmaceutica si stanno ora completando gli studi preclinici per valutare se ARN23765 possiede tutte le caratteristiche per poter avviare la sperimentazione nell'uomo. FFC Ricerca continua a seguire la fase di sviluppo e i risultati ottenuti negli ultimi mesi dall'azienda farmaceutica detentriche della licenza di ARN23765. Le informazioni sono però coperte da un **accordo di riservatezza** stipulato all'atto della concessione della licenza, pertanto sarà possibile fornire maggiori dettagli non appena ci saranno le opportune condizioni di divulgabilità, definite e condivise con il partner aziendale.



Progetto adottato da:

 €56.000 Marafibrosi 2017 Delegazione FFC di Como Denigo	 €40.000 Il cuore degli amici di Bergamo	 €10.000 Piazzalunga srl	 €146.000 Quota parziale 5x1000 redditi 2016	 €10.000 Dondup	 €70.000 Fondazione Corrado e Bruno Maria Zani	 €100.000 'Dai energia alla ricerca'	 €50.000 Camp. Pasqua 2017 Task Force	 €22.000 Marcello e Lorenza Turazza	 €20.000 Lascio Famiglia Scarpa	€10.000 'Artisti per un respiro' 4° ed.	 €12.000 SEI Toscana		
 €10.000 Saint Gobain	 €20.000 Lufur	 €35.000 Lattieria Montella	 €31.500 Amici per la Ricerca di Bassano	 €20.000 Ma Gio srl	 €115.000 'CorrierePerUnRespiro' Delegazione FFC di Milano	 €50.000 'Tredici' 43 Delegazione FFC di Vicenza	 €21.000 Metropole	 €20.000 Famiglia Colarrese De Feo	 €47.000 Bike Tour FFC 2017	 €20.000 Stoglia Torino srl			
 €91.000 'Together for life'	 €8.250 Castelli 24 H Feltri 2018	 €63.200 Quota parziale 'Marafibrosi 2017' Delegazione FFC di Como Denigo	 €35.000 Project Hope - Rassa Pastena	 €30.000 'La Comunità del Regno' Delegazione Sondrio Valchiavenna	 €10.000 Wind Tre in ricordo di Francesca Cascone	 €25.000 Quota parziale Camp. di Pasqua FFC 2018	 €100.000 Quota parziale Camp. di Natale FFC 2017	 €17.471 Numero Solidale 2017	 €10.000 'In ricordo di Dani Capen' Ass. Trentina Fibrosi Cistica - Onlus	 €50.000 Quota parziale 'Marafibrosi 2017' Delegazione FFC di Como Denigo	 €31.000 Amici della ricerca di Milano	 €11.000 Verdi legge Verdi, omaggio a Marta Marzotto	
 €31.300 Aita UK-Italy Business Boost 2018	 €24.000 Amici della ricerca Bassano 2018	 €11.300 'Un calcio ai 60'	 €112.370 Numero Solidale 2018	 €50.000 Quota parziale Camp. Nazionale FFC 2018	 €25.000 Quota parziale FFC 2019	 €50.000 Bike Tour FFC 2018	 €10.000 Brandart	 €15.000 Bricoman	 €15.000 Lega Italiana Fibrosi Cistica di Messina - Fund Raising Dinner Claudio Piccoli	 €100.000 Quota parziale 'Marafibrosi 2017' Delegazione FFC di Como Denigo	 €20.000 Aziende per Task Force, Delegazione FFC di Verona Val di Aipone	 €21.000 Fibrosium 2019	
 €15.000 Credit Agricole	 €10.000 Guadagnin Srl	 €10.000 'Insieme per Franchi'	 €12.000 'Un respiro sotto le stelle' Giugio di sostegno FFC di Crevalcore Bologna	 €11.000 'Dai respiro alla stelle' Giugio di Delegazione FFC di Palermo	 €50.000 'In onore di Angelica'								

Guarda il video per saperne di più





Progetto strategico
2021-2023

MOLECOLE 3.0

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

Nel secondo anno di attività, il progetto si propone di sviluppare una nuova classe di modulatori attivi anche su mutazioni rare di CFTR.



Responsabili:

Paola Barraja

(STEBICEF - Laboratorio di sintesi degli eterocicli,
Università di Palermo)

Luis Galletta

(Università degli Studi di Napoli "Federico II" e TIGEM, Napoli)



Durata:

2 anni



Finanziamento 1° anno:

€ 190.000

Finanziamento 2° anno:

€ 270.000



Nuovi modulatori farmacologici per il recupero della proteina CFTR mutata

Grazie ai precedenti finanziamenti di FFC Ricerca, FFC#4/2018 e FFC#3/2020, i ricercatori hanno identificato una molecola capostipite di una **nuova classe di correttori** della proteina CFTR mutata, costituita da circa 200 composti denominati PP. Dopo successive ottimizzazioni è stata generata una molecola chiamata PP028 **particolarmente attiva sulla proteina CFTR con mutazione F508del**.

PP028 è stata testata anche su cellule primarie (nasali e bronchiali) ottenute da pazienti con FC e mutazione F508del e ha mostrato una forte attività soprattutto se combinata con correttori già noti. Tramite la strategia di analisi chimica chiamata "scaffold hopping" e una serie di simulazioni al computer, sono stati ottenuti **nuovi composti chiamati SH** con attività di correzione simile ai composti PP.

I composti SH sono stati testati con successo *in vitro* su cellule epiteliali bronchiali da pazienti con FC e mutazione F508del. I risultati ottenuti sembrano suggerire che PP e SH siano due famiglie di composti promettenti per lo sviluppo di **trattamenti combinatori**, assieme a correttori già noti.

In questa nuova fase di studio, il progetto *Molecole 3.0* si propone di **migliorare ulteriormente le proprietà dei nuovi composti** e di valutarne la tossicità e il profilo detto ADME (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione), che descrive il destino di un farmaco all'interno di un organismo.

I test di valutazione della funzione di queste molecole verranno condotti *in vitro* anche sfruttando il Servizio Colture Primarie di FFC Ricerca.

L'obiettivo finale del progetto è selezionare composti che possano essere presi in considerazione per lo **sviluppo preclinico e clinico**, anche per mutazioni di CFTR attualmente prive di trattamento farmacologico.



Progetto adottato da:

Primo anno



Secondo anno



Guarda il video per saperne di più





Progetto strategico
2021-2023

1 SU 30 E NON LO SAI

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

L'obiettivo del progetto è raggiungere, informare e formare il maggior numero possibile di persone potenzialmente interessate a eseguire il test del portatore sano di FC, compresi professionisti sanitari che del test si fanno tramite.



Responsabile:

Carlo Castellani

(Centro Fibrosi Cistica, Istituto Giannina Gaslini, Genova)



Partner:

Cinzia Colombo e **Paola Mosconi** (Lab. di Ricerca per il Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità - Istituto Mario Negri);

Chiara Gerardi e **Rita Banzi** (Centro Politiche Regolatorie in Sanità - Istituto Mario Negri); **Emanuela Foglia**, **Lucrezia Ferrario**,

Daniele Bellavia, **Elisabetta Garagiola** e **Fabrizio Schettini**

(LIUC Università Carlo Cattaneo); **Giulia Candiani**, **Francesca**

Memini, **Dania Puggioni**, **Lucia Benaglio**, **Chiara Di Lucente** (Zadig srl)



Durata:

3 anni



Finanziamento fase 1:

€ 169.826

Finanziamento fase 2:

€ 150.000



Una campagna di informazione e sensibilizzazione sul test del portatore sano di fibrosi cistica

Il progetto affronta la problematica del portatore sano di fibrosi cistica. Caratterizzato da più fasi di sviluppo, segue due linee di ricerca e servizio: una di **informazione e formazione**, l'altra di **valutazione delle tecnologie sanitarie** con un approccio multidisciplinare.

FASE 1 - 2021-2022

Per la prima linea di ricerca del progetto è stato creato il sito web www.testfibrosicistica.it che rappresenta uno strumento per una scelta genitoriale consapevole e si propone di informare la popolazione sulla fibrosi cistica e i suoi meccanismi ereditari, sull'esistenza del test del portatore sano, sulle diverse modalità con cui può essere eseguito. Il sito web permetterà di **orientarsi** rispetto alla scelta se e quando sottoporsi o meno al test ed eventualmente di **interpretarne correttamente il risultato**.

La seconda linea di ricerca ha portato a termine una valutazione secondo protocolli standardizzati internazionalmente (*Health Technology Assessment - HTA*) con l'obiettivo di **analizzare efficacia, sicurezza ed eventuali impatti in termini organizzativi, economici, etici** dello screening del portatore sano di FC rivolto alla popolazione generale. I risultati hanno dimostrato che esiste un **vuoto di informazioni** circa lo screening al portatore FC, che questo progetto andrebbe a colmare. È stata evidenziata sul medio-lungo termine la **sostenibilità economica** di un'offerta diffusa del test del portatore. Inoltre, l'adozione di un programma di screening eviterebbe l'impatto negativo di **diagnosi inaspettate** e potrebbe costituire un modello per iniziative analoghe per altre malattie genetiche.

FASE 2 - 2023

Il lancio del sito e di una **campagna d'informazione** dedicata favoriranno una scelta informata e consapevole sull'opportunità di accedere al test del portatore sano di fibrosi cistica. La campagna di informazione partirà dai **social** (IG, FB, IN e YT), con il coinvolgimento di **med-influencer**, cioè medici che usano i social per comunicare con il pubblico, per poi arrivare ai **media tradizionali**, con campagne pubblicitarie e una serie di materiali opportunamente creati (depliant, cartoline, manifesti e locandine), per una divulgazione capillare sul territorio nazionale. Il lancio del sito sarà accompagnato da **webinar formativi** per community e corporate interessate ad adottare il progetto.

La presentazione ai vari stakeholder (community, associazioni di categoria, operatori di settore, medici, istituzioni, ...) dei risultati della valutazione HTA con una conferenza stampa dedicata fornirà dati e argomentazioni utili per valutare la realizzazione di un **progetto pilota di screening del portatore FC**.



Progetto adottato da:

Fase 1



Fase 2



Guarda il video per saperne di più





Progetto strategico
2023-2025



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

KAFTRIO NELLA VITA REALE

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

Il progetto si propone di estendere lo studio degli effetti del Kaftrio a persone con FC che hanno assunto il farmaco sia attraverso il programma ex-compassionevole sia dopo la sua approvazione in Italia da parte di AIFA.



Responsabile per FFC Ricerca:

Cesare Braggion

(Direzione Scientifica, Area Ricerca Clinica FFC Ricerca)

Ricercatore principale:

Maria Cristina Lucanto

(Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Messina)

Coordinatori dei sub-studi:

Nicoletta Pedemonte (UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova), **Cristina Cigana** (Unità di Infezioni e Fibrosi Cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano)



Durata:

2 anni



Finanziamento totale:

€ 328.000



Efficacia e sicurezza di Kaftrio nella vita reale: due studi italiani osservazionali e multicentrici



Questo nuovo studio post-marketing prosegue la ricerca del precedente progetto *Effetto Kaftrio* che terminerà nella seconda metà del 2023. *Effetto Kaftrio* si proponeva di analizzare gli effetti del farmaco Kaftrio durante un periodo di 2 anni in un gruppo di 130 persone con malattia polmonare avanzata, alcune già inserite in lista d'attesa per il trapianto polmonare. I risultati definitivi saranno comunicati tra **giugno e dicembre 2023**. Al termine del primo anno di studio (su due complessivi) è stato registrato un **incremento mediano dell'indice della spirometria FEV1 di 14,5 punti di percentuale predetta**.

Il progetto *Kaftrio nella vita reale* continuerà la raccolta di dati sull'efficacia e la sicurezza del farmaco nelle persone con FC che hanno iniziato la terapia con il Kaftrio attraverso il programma ex-compassionevole (gruppo A), prolungando però l'osservazione **per complessivi 4 anni**. Inoltre, verrà coinvolto **un secondo gruppo di partecipanti** (gruppo B) costituito da persone con FC che hanno cominciato ad assumere il Kaftrio dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio avvenuta in Italia il 05/07/2021. Per entrambi i gruppi (A e B), i partecipanti saranno persone con FC di **età uguale o maggiore ai 12 anni ed eterozigoti composti per F508del e una mutazione a funzione minima**, che non hanno mai assunto precedentemente un modulatore della proteina CFTR.

Saranno valutate diverse **misure di efficacia e di sicurezza** e verrà posta particolare attenzione alle persone con uno scarso o assente aumento della funzione respiratoria. Due sub-studi valuteranno alcuni aspetti rilevanti della responsività al Kaftrio: 1) la **predittività della risposta ex vivo**, raggiunta da Kaftrio sulla proteina CFTR in cellule nasali dei pazienti, prelevate con brushing nasale, rispetto alla risposta clinica; 2) le differenze nelle caratteristiche fenotipiche e genetiche di *Pseudomonas aeruginosa* tra coloro che hanno una buona risposta clinica e coloro che hanno dimostrato invece uno scarso o assente aumento della funzionalità respiratoria.



Adottabile

Guarda il video per saperne di più





2023-2024

ESPERTI INSIEME

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

Migliorare l'integrazione e la condivisione degli obiettivi fra la comunità FC e il mondo della scienza e della ricerca.



Responsabile:

Michele Gangemi

(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

Componenti del gruppo di lavoro:

Cesare Braggion, Roberto Buzzetti, Giuseppe Magazzù,

Laura Minicucci

(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)



Durata:

1 anno



Finanziamento totale:

€ 45.000



Un'iniziativa per potenziare il ruolo di volontari e persone con fibrosi cistica all'interno di FFC Ricerca



La Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca) si avvale di circa **5.000 volontari** non occasionali sparsi in tutte le regioni italiane che raccolgono fondi e fanno informazione sulla malattia. Il loro ruolo è cruciale per permettere alla direzione scientifica di FFC Ricerca di selezionare e supportare progetti di ricerca di qualità.

Per ragioni identitarie e statutarie, FFC Ricerca ha sempre prestato attenzione alle **modalità con cui la scienza e la ricerca vengono divulgate** e condivise con i volontari che la sostengono. Da questo suo approccio distintivo sono nate diverse iniziative, tra cui pubblicazioni, rubriche sul sito internet, webinar, il Seminario annuale, l'iniziativa *Ricerca Trasparente*, lo stesso Gruppo di Consultazione composto dai portavoce delle oltre 150 Delegazioni e Gruppi di sostegno di volontari.

Di recente nella comunità della fibrosi cistica (FC), soprattutto internazionale, sono stati avviati altri percorsi per **dare maggior peso alla persona con FC e a chi la sostiene**, per esempio nel campo della creazione di misure del risultato delle cure, centrato sulle valutazioni della persona che di quelle cure è stata oggetto.

FFC Ricerca ritiene di poter offrire un contributo significativo su tali temi. In quest'ottica, vuole promuovere la creazione un **gruppo di studio** costituito da **circa 20 volontari**, persone con FC e loro familiari provenienti da tutto il territorio nazionale, con cui intraprendere un percorso di reciproca conoscenza, scambio culturale, formazione e costruzione di un linguaggio comune. In particolare, per queste ultime finalità, saranno individuati specifici strumenti per il trasferimento e la condivisione di conoscenze basilari sui temi scientifici della fibrosi cistica.

L'obiettivo ultimo del gruppo *Esperti insieme* è **collaborare con la Direzione scientifica** di Fondazione sui temi della ricerca, delle sue priorità, del ruolo di pazienti-genitori come soggetti attivi della ricerca, delle misure di esito della ricerca clinica, della divulgazione dei risultati scientifici.

Un primo step per la costituzione di tale gruppo di volontari esperti è rappresentato da una **serie di 8 incontri online**. Grazie alle nuove tecnologie di comunicazione, tutti i partecipanti potranno contribuire all'approfondimento delle tematiche affrontate e allo sviluppo di idee e proposte. L'ascolto attivo e l'integrazione delle esperienze costituiranno le basi per trasformare le conoscenze dei singoli in **competenze di gruppo**. Alla conclusione della prima fase dei lavori, saranno presentati i risultati e l'ideazione delle fasi successive.



Adottabile

Guarda il video per saperne di più





BANDI 2023

I BANDI DI FINANZIAMENTO ALLA RICERCA DEL 2023



BANDO FFC RICERCA 2023

Nel 2023 è stata aggiunta una **nuova opzione** a questa forma di finanziamento, che permette di proporre progetti:

- da 1 anno con budget di 70.000 euro;
- da 2 anni con budget di 130.000 euro;
- da 3 anni con budget di 200.000 euro. **NOVITÀ 2023!**

Nel 2022 Fondazione ha ricevuto diverse richieste di rinnovi di progetti. È stato perciò deciso di fornire da subito la possibilità di proporre un progetto di durata superiore ai 2 anni, al fine di **dare maggior continuità** all'attività di ricerca e ottenere, auspicabilmente, **migliori risultati**.



GIANNI MASTELLA STARTING GRANT - GMSG

Il bando è dedicato a ricercatori e ricercatrici che **vogliono rendersi indipendenti** e che **sono già attivi** nei loro istituti di ricerca in ambito fibrosi cistica. Queste le caratteristiche:

- età massima 40 anni;
- dottorato di ricerca (PhD) obbligatorio;
- richiesta lettera di mentorship del responsabile del lab che si impegna a fare da mentore al ricercatore;
- almeno 3 pubblicazioni come primo nome;
- budget: 180.000 euro per tre anni comprensivi di contratto e ricerca.



GIANNI MASTELLA RESEARCH FELLOWSHIP -

NOVITÀ 2023!

Il bando è dedicato a giovani ricercatori e ricercatrici che **vogliono iniziare la loro carriera** nell'ambito della fibrosi cistica. Queste le caratteristiche:

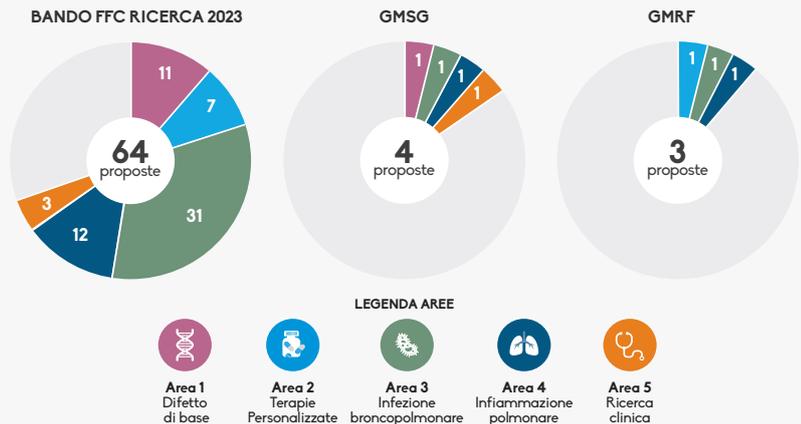
- età massima 33 anni;
- dottorato di ricerca (PhD) non obbligatorio;
- budget totale dei tre anni: 100.000 euro, dei quali 25.000 euro per la borsa + 25.000 euro per i costi della ricerca nei tre anni (75.000 + 25000 = 100.000 €);
- richiesta lettera di tutorship del responsabile del laboratorio.

A CHE PUNTO SIAMO?

Tutti i progetti ricevuti sono stati sottoposti all'**iter valutativo di Fondazione**. Dopo **verifica amministrativa** della completezza della documentazione e **verifica scientifica** sulla coerenza con la mission di Fondazione, le proposte sono state esaminate dai componenti del nostro **Comitato Scientifico**. Circa la metà dei progetti ricevuti hanno superato queste fasi iniziali e in questi giorni si stanno ultimando le **valutazioni da parte degli esperti internazionali** in qualità di revisori esterni. A fine giugno, il Comitato Scientifico e la Direzione Scientifica di Fondazione si riuniranno per delineare una **graduatoria sul merito scientifico** dei progetti, sulla quale verranno poi assegnati i finanziamenti.

NEWS DAI BANDI DEL 2023

NUMERO DI PROPOSTE RICEVUTE PER AREA DI RICERCA



Area 1
Difetto di base



Area 2
Terapie Personalizzate



Area 3
Infezione broncopulmonare

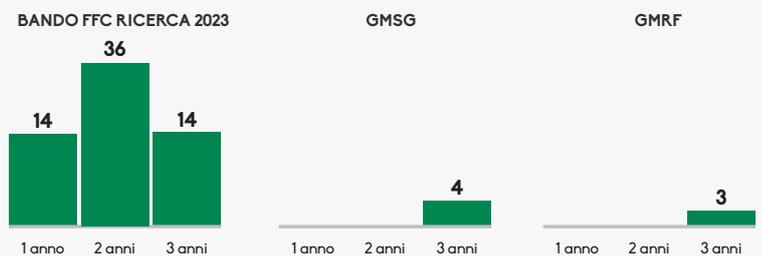


Area 4
Infiammazione polmonare



Area 5
Ricerca clinica

NUMERO DI PROPOSTE RICEVUTE PER DURATA



NUMERO DI PROPOSTE RICEVUTE PER TIPOLOGIA DI BANDO



NUMERO DI PROPOSTE RICEVUTE PER PROVENIENZA



NUMERO DI PROGETTI PER CANDIDATI E GENERE



Guarda il video per saperne di più





AREE DI RICERCA



Area 1
Difetto
di base



Area 2
Terapie
Personalizzate



Area 3
Infezione
broncopulmonare



Area 4
Infiammazione
polmonare



Area 5
Ricerca
clinica

GMSG
#1/2022

Sviluppo di sistemi di trasporto per la tecnologia CRISPR-Cas per la cura della fibrosi cistica

Analisi di nuove nucleasi Cas per il gene editing in fibrosi cistica e studio di un sistema di trasporto e distribuzione dell'apparato CRISPR-Cas nell'organismo per raggiungere efficacemente il polmone

Responsabile:
Giulia Maule
(Dip. Biologia Cellulare,
Computazionale e Integrata -
CIBIO, Università di Trento)

Durata:
3 anni

**Finanziamento
totale:**
€ 149.000

Progetto adottato da:
€ 80.000
Delegazione FFC Ricerca Val d'Alpine
€ 69.000
Together for Life

FFC
#1/2022

Strategie terapeutiche basate sui lipidi per il recupero di CFTR con mutazioni orfane di terapia e per contrastare le infezioni batteriche in fibrosi cistica

Usare i lipidi GM1 e colesterolo come adiuvanti dell'azione del farmaco Kaftrio e valutare il loro effetto nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*

Responsabile:
Massimo Aureli
(Dip. Biotecnologie mediche e
Medicina traslazionale, Università di
Milano)

Partner:
Anna Tamanini
(Laboratorio di Patologia Molecolare,
Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona)

Durata:
2 anni

**Finanziamento
totale:**
€ 130.000

Progetto adottato da:
€ 60.000
Delegazione FFC Ricerca di
Crevalcore
€ 70.000
Delegazione FFC Ricerca di Milano

FFC
#2/2022

Caratterizzazione del meccanismo di azione di modulatori di CFTR attraverso tecniche di analisi chimica, come la marcatura indotta da foto-attivazione

Approfondire le conoscenze sul meccanismo d'azione della molecola ARN23765, ottenuta dal progetto *Task Force for Cystic Fibrosis*, usando la tecnica di analisi chimica chiamata photo-affinity labeling (PAL)

Responsabile:
Fabio Bertozzi
(Istituto Italiano di Tecnologia -
IIT Genova)

Durata:
1 anno

**Finanziamento
totale:**
€ 63.000

Progetto adottato da:
€ 20.000
Delegazione FFC Ricerca Bolzano
€ 23.000
Delegazione FFC Ricerca di Acqui
Terme
€ 10.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca
'Insieme per Giulia Sofia'
€ 10.000
Delegazione FFC Ricerca di Vercelli

FFC
#3/2022

Ripristino dell'attività di CFTR con mutazioni rare attraverso un peptide derivato dall'enzima PI3Ky

Valutare l'efficacia del recupero di CFTR con mutazioni rare da parte del peptide PI3Ky, attualmente in una fase avanzata di sviluppo preclinico

Responsabile:
Emilio Hirsch
(Dip. di Biotecnologia
Molecolare e Scienze della
Salute, Università di Torino)

Durata:
2 anni

**Finanziamento
totale:**
€ 128.000

Progetto adottato da:
€ 18.000
Delegazione FFC Ricerca di Messina
€ 10.000
Delegazione FFC Ricerca di Cerea 'Il
sorriso di Jenny'
€ 30.000
Delegazione FFC Ricerca di Catania
Paterno
€ 15.000
Delegazione FFC Ricerca di Chivasso
€ 10.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca di
Seregno
€ 21.000
Delegazione FFC Ricerca di Olbia
€ 12.000
Delegazione FFC ricerca di Manciano
Grosseto e famiglia Catalano
€ 12.000
'Un Fiore per Valeria' Assenini - Cagliari

FFC
#4/2022

Derivati del peptide esculentina come agenti terapeutici con attività antimicrobica e potenziatrice di CFTR per il trattamento della patologia polmonare della fibrosi cistica

Ottimizzare l'efficacia dei peptidi Esc nella loro doppia funzione antimicrobica e potenziatrice del canale CFTR mutato

Responsabile:
Maria Luisa Mangoni
(Dip. Scienze Biochimiche,
Università La Sapienza, Roma)

Partner:
Arianna Venturini
(TIGEM, Pozzuoli),
Mattia Mori
(Dip. Biotecnologie Mediche,
Università di Siena)

Durata:
2 anni

**Finanziamento
totale:**
€ 130.000

Progetto adottato da:
€ 65.000
Delegazione FFC Ricerca di Roma
€ 65.000
Delegazione FFC Ricerca della
Franciacorta e Val Camonica





AREE DI RICERCA



Area 1
Difetto
di base



Area 2
Terapie
Personalizzate



Area 3
Infezione
broncopulmonare



Area 4
Infiammazione
polmonare



Area 5
Ricerca
clinica

FFC
#5/2022

Sviluppo di inibitori dell'assorbimento del ferro come farmaci innovativi per il trattamento di infezioni resistenti da *M. abscessus* in pazienti affetti da fibrosi cistica

Sviluppo e analisi di composti per bloccare la virulenza del batterio *Mycobacterium abscessus* interferendo con il metabolismo del ferro

Responsabile:
Laurent Robert Chiarelli
(Laboratorio di Microbiologia molecolare, Dip. Biologia e Biotecnologia "Lazzaro Spallanzani", Università di Pavia)

Partner:
Fiorella Meneghetti
(Dip. di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano),
Sonia Covaceuszach
(Istituto di Cristallografia, CNR, Basovizza, Trieste)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:

€ 8.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca Miriam Colombo - Ospedaletti
€ 10.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Grado - Gorizia
€ 8.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Benevento
€ 8.000 Delegazione FFC Ricerca di Monterotondo Roma
€ 12.000 Delegazione FFC Ricerca di Moncalvo
€ 8.000 Delegazione FFC Ricerca di Vigevano
€ 10.000 Delegazione FFC Ricerca di Trieste
€ 58.000 Delegazione FFC Ricerca di Sassari Castelsardo
€ 8.000 Delegazione FFC Ricerca di Lecce

FFC
#6/2022

Ricerca di combinazioni di farmaci capaci di eliminare *Mycobacterium abscessus* nella fibrosi cistica

Identificare combinazioni di antibiotici contro il batterio *Mycobacterium abscessus* capaci di agire in tempi brevi. Studiare i meccanismi che rendono i batteri tolleranti ai farmaci

Responsabile:
Federico Giannoni
(ISS, Dip. Malattie Infettive)

Partner:
Emanuele Borroni
(Unità Patogeni Batterici Emergenti, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 70.000

Progetto adottato da:

€ 70.000 Delegazione FFC Ricerca di Napoli

FFC
#7/2022

Identificazione dei tipi di *Mycobacterium abscessus* presenti in Italia e dei biomarcatori dell'ospite per caratterizzare l'infezione da micobatteri in fibrosi cistica

Caratterizzare *Mycobacterium abscessus* nelle persone italiane con fibrosi cistica per studiare i meccanismi di antibiotico-resistenza e per identificare molecole (o marcatori) distintive della progressione della malattia polmonare

Responsabile:
Nicola Lorè
(Unità Patogeni Batterici Emergenti, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)

Partner:
Lisa Cariani
(Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 128.000

Progetto adottato da:

€ 25.000 Delegazione FFC Ricerca di Morbegno
€ 22.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Martinsicuro Teramo
€ 54.000 Delegazione FFC Ricerca di Cecina e Rosignano

Kymos
€ 9.000 Kymos Srl SBRosignano
€ 8.000 Antonio Guadagnin & Figlio Srl
€ 10.000 LIFC, Toscana Onlus

FFC
#8/2022

Usare la proteina STING come bersaglio specifico per combattere le infezioni batteriche nella fibrosi cistica

Sviluppare terapie specifiche, chiamate host-directed therapies (HDT), basate sulla proteina sting per modulare la risposta immunitaria dell'ospite e confermare i risultati ottenuti nei modelli animali

Responsabile:
Mauro Piacentini
(Dip. Biologia, Università Roma Tor Vergata)

Partner:
Valeria Raia
(Dip. di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 68.500

Progetto adottato da:

€ 68.500 Delegazione FFC Ricerca di Imola e Romagna

FFC
#9/2022

L'effetto degli stimoli infiammatori sul trasporto degli ioni nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica

Studiare l'effetto dell'infiammazione sul sistema di trasporto ionico in fibrosi cistica e identificare bersagli farmacologici alternativi a CFTR

Responsabile:
Luis J. V. Galletta
(TIGEM, Pozzuoli, NA)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:

€ 65.000 Delegazione FFC Ricerca di Vittoria, Ragusa e Siracusa
€ 65.000 Delegazione FFC Ricerca di Catania Mascali





AREE DI RICERCA



Area 1
Difetto
di base



Area 2
Terapie
Personalizzate



Area 3
Infezione
broncopolmonare



Area 4
Infiammazione
polmonare



Area 5
Ricerca
clinica

FFC
#10/2022

Verso lo sviluppo del composto GY971a come farmaco antinfiammatorio per la fibrosi cistica

Valutare l'efficacia antinfiammatoria e di correzione di CFTR mutata dell'analogo della trimetilangelicina, GY971a, attraverso test *ex vivo* e *in vivo*

Responsabile:
Ilaria Lampronti
(Dip. di Scienze della vita e biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 117.750

Progetto adottato da:
€ 30.000
Delegazione FFC Ricerca di Treviso Montebelluna
€ 87.750
Delegazione FFC Ricerca di Pesaro con Delegazione FFC Ricerca di Rivarolo Canavese e Delegazione FFC Ricerca di Parma Fidenza

FFC
#11/2022

Inibire il meccanismo di attivazione piastrinica come strategia per spegnere l'infiammazione polmonare in fibrosi cistica

Studiare il ruolo delle piastrine nell'infiammazione in fibrosi cistica e l'effetto dei mediatori resolvine nel migliorare lo stato infiammatorio con esperimenti *ex vivo* e *in vivo*

Responsabile:
Domenico Mattoscio
(Dip. Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Univ. Chieti-Pescara)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:
€ 130.000
Delegazione FFC Ricerca di Cuneo Alba

FFC
#12/2022

Valutazione delle interazioni tra i batteriofagi e il sistema immunitario dell'ospite in modelli di fibrosi cistica: un passo verso l'applicazione della terapia fagica

Approfondire l'attività antibatterica dei batteriofagi in fibrosi cistica per comprendere i meccanismi antinfiammatori e di attivazione del sistema immunitario

Responsabile:
Anna Silvia Pistocchi
(Dip. di Biotecnologie Mediche e Medicina Trasazionale - Biometra, Università degli Studi di Milano)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 59.400

Progetto adottato da:
€ 59.400
Associazione Trentina Fibrosi Cistica ODV "In ricordo del Professor Gianni Mastella"

FFC
#13/2022

Una strategia terapeutica combinata di liposomi/Kaftrio/antibiotico per il trattamento di infezioni da *Mycobacterium abscessus*

Testare una nuova formulazione terapeutica combinata per contrastare l'infezione da batteri resistenti e migliorare l'efficacia del Kaftrio attraverso l'uso di liposomi

Responsabile:
Maurizio Fraziano
(Dip. di Biologia, Università di Roma "Tor Vergata")

Partner:
Daniela Maria Cirillo
(Unità Patogeni Batterici Emergenti, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:
€ 25.000
Delegazione FFC Ricerca di Ascoli Piceno
€ 16.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Saviano
€ 20.000
Delegazione FFC Ricerca di Padova
€ 25.000
Delegazione FFC Ricerca di Latina
€ 22.000
Delegazione FFC Ricerca di Milano
€ 22.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Genova "Mamme per la ricerca"

FFC
#14/2022

Sfruttare l'effetto mucolitico di un enzima DNase perfezionato per il trattamento della malattia polmonare nella fibrosi cistica

Studiare con esperimenti *in vitro* ed *ex vivo* una nuova DNasi mucolitica geneticamente modificata da usare per il trattamento della malattia polmonare in fibrosi cistica

Responsabile:
Riccardo Percudani (Università di Parma, Dip. Chimica, Scienze della Vita e della Sostenibilità ambientale)

Partner:
Gianfranco Pasut (Dip. di Scienze del farmaco, Università di Padova),
Rosaria Casciaro (IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Centro Fibrosi Cistica, Genova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 96.400

Progetto adottato da:
€ 57.000
Delegazione FFC Ricerca di Genova
€ 8.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca Altomilanese - Legnano
€ 35.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campagnone Fenile
€ 30.000
Delegazione FFC Ricerca di Napoli

FFC
#15/2022

Usare gli anticorpi come potenziali biomarcatori per la diagnosi e la terapia dell'aspergillosi broncopolmonare allergica nei bambini con fibrosi cistica

Studiare la risposta del sistema immunitario alle infezioni da *Aspergillus fumigatus* in fibrosi cistica per migliorare la diagnosi e perfezionare le terapie

Responsabile:
Teresa Zelante
(Dip. di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:
€ 10.000
Delegazione FFC Ricerca di Verbania e V.C.O.
€ 12.000
Delegazione FFC Ricerca di Fermo
€ 12.000
Delegazione FFC Ricerca di Fabriano Ancona
€ 36.000
Delegazione FFC Ricerca della Valpolicella
€ 60.000
Delegazione FFC Ricerca di Tradate Gallarate





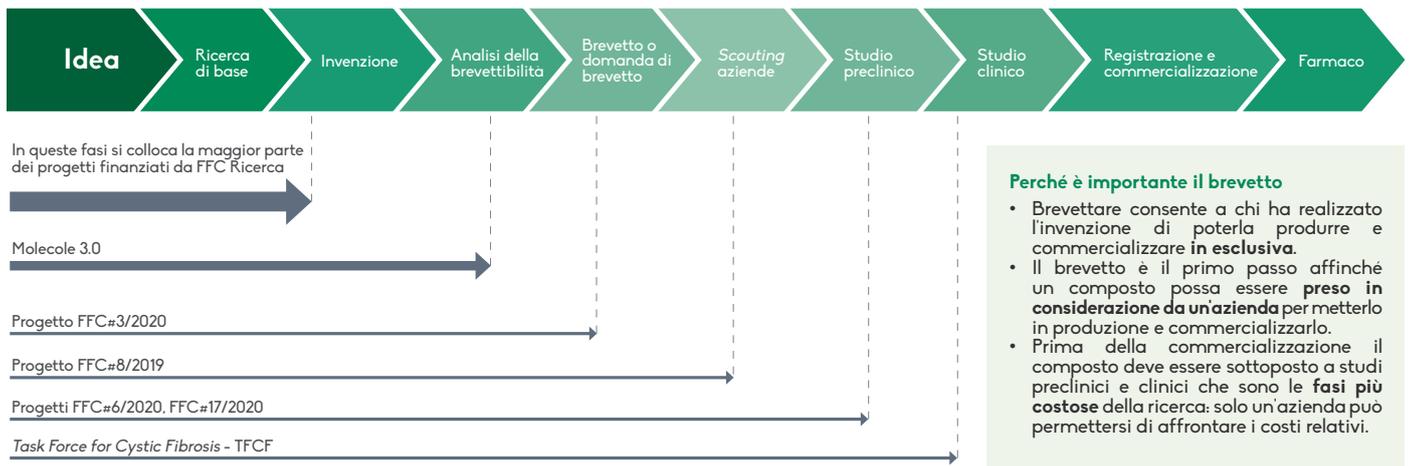
I BREVETTI DI FFC RICERCA

La strada che porta un'idea a diventare farmaco

Le fasi che portano un composto dal laboratorio di ricerca alla farmacia sono lunghe e costose. L'idea nasce in laboratorio ma poi necessita di finanziamenti per essere sviluppata. Grazie alla ricerca l'idea può diventare un **invenzione**, che può essere un nuovo composto, un nuovo test o una procedura. Affinché l'invenzione possa essere sviluppata e messa a disposizione della comunità sono necessari studi preclinici e clinici e diverse professionalità.

Per un nuovo composto che si vuol far diventare farmaco, gli **studi preclinici e clinici** sono obbligatori e devono rispondere a queste domande:
 È sicuro? → studio di Fase 1
 Funziona? → studio di Fase 2
 È migliore di altre terapie eventualmente disponibili? → Studio di Fase 3
 Ora che la terapia è in commercio, ci sono effetti non previsti sui pazienti? → Fase 4/studio post-marketing

LINEA DELLA RICERCA TRASLAZIONALE



Perché è importante il brevetto

- Brevettare consente a chi ha realizzato l'invenzione di poterla produrre e commercializzare **in esclusiva**.
- Il brevetto è il primo passo affinché un composto possa essere **preso in considerazione da un'azienda** per metterlo in produzione e commercializzarlo.
- Prima della commercializzazione il composto deve essere sottoposto a studi preclinici e clinici che sono le **fasi più costose** della ricerca: solo un'azienda può permettersi di affrontare i costi relativi.

LO SCOUTING DI AZIENDE

Il brevetto assicura all'azienda di **avere l'esclusiva** e avere così **più probabilità di successo** sul mercato. Il brevetto, come se fosse un prodotto commerciale, deve essere pubblicizzato per trovare possibili aziende interessate allo sviluppo successivo. Il processo di identificazione della possibili aziende è lo *scouting*.

FFC RICERCA E I BREVETTI

Negli ultimi 20 anni i progetti finanziati dalla Fondazione hanno prodotto importanti risultati, tali da essere protetti da domande di brevetto. **6 domande di brevetto** sono state depositate grazie ai risultati del progetto *Task Force for Cystic Fibrosis* e **altre 5** da altrettanti progetti (elencati qui sotto). FFC Ricerca sta **acquisendo una quota** nel brevetto generato dai progetti di Paola Barraja. Anche il progetto strategico *Molecole 3.0* ha sviluppato composti interessanti che sono oggetto di analisi di brevettabilità.

Progetto FFC Ricerca	Oggetto del progetto	N. domande o brevetti	Ricercatori coordinatori del progetto	Enti contitolari del brevetto insieme a FFC Ricerca
<i>Task Force for Cystic Fibrosis</i>	Identificazione e perfezionamento di un composto correttore per la FC	5	Tiziano Bandiera (TFCF)	Istituto Italiano di Tecnologia - IIT Genova, Istituto Giannina Gaslini, Genova
<i>Task Force for Cystic Fibrosis</i>	Identificazione e perfezionamento di un composto correttore per la FC	1	Tiziano Bandiera e Fabio Bertozzi (TFCF)	Istituto Italiano di Tecnologia - IIT Genova
FFC#6/2020	Identificazione e validazione di nuove molecole per il superamento di codoni di stop prematuri in cellule FC	1	Laura Lentini	Università di Palermo
FFC#8/2019	Peptidi antimicrobici per il trattamento della patologia polmonare nella fibrosi cistica	1	Maria Luisa Mangoni	Università La Sapienza, Roma; Istituto Giannina Gaslini, Genova
FFC#17/2020	Veicolazione orale e polmonare per il riposizionamento di anakinra nella fibrosi cistica	1	Stefano Giovagnoli	Università degli Studi di Perugia
FFC#18/2021	Nuove armi contro <i>Mycobacterium abscessus</i>	1	Maria Rosalia Pasca	Università di Pavia
FFC#3/2020	Sviluppo di nuovi correttori di terza generazione della proteina CFTR	1	Paola Barraja	Università di Palermo

NOVITÀ 2023 RISPETTO AL 2022:

- Si sono aggiunte le domande di brevetto del progetto di Maria Rosalia Pasca e del progetto di Stefano Giovagnoli
- Diversi ricercatori hanno preso contatti con aziende dopo aver presentato domanda di brevetto
- Il progetto strategico *Molecole 3.0* ha sviluppato composti che verranno presto brevettati
- Presto FFC Ricerca acquisirà la propria quota di un brevetto già esistente

Guarda il video per saperne di più





SERVIZI ALLA RICERCA

La Fondazione supporta la ricerca FC finanziando tre iniziative per fornire ai ricercatori strumenti all'avanguardia per fare avanzare le conoscenze sulla malattia e promuovere studi preclinici.



CYSTIC FIBROSIS ANIMAL CORE FACILITY (CFACORE)

CHI È IL RESPONSABILE?

Alessandra Bragonzi
Ricercatrice dell'Unità di Infezioni e Fibrosi Cistica dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

CHE COSA È?

Struttura centralizzata per la gestione di modelli sperimentali che simulano la fibrosi cistica in animali.

A COSA SERVE?

Permette di eseguire test preclinici per favorire lo sviluppo di nuove strategie per il trattamento della malattia.

CHE COSA FA?

Mette a disposizione dei ricercatori modelli animali FC per studi preclinici per studiare la malattia e testare nuove applicazioni terapeutiche sia per correggere il difetto di base sia per contrastare le infezioni e l'infiammazione. Offre un servizio di formazione sull'uso e gestione di modelli animali.

DOVE?

Il servizio è ospitato presso l'Ospedale San Raffaele di Milano.

I NUMERI DEL CFACORE:



14
anni di attività del servizio



€ 2,44 milioni
investiti nel servizio 2009-2023



50
progetti FFC Ricerca che hanno usufruito del servizio



43
pubblicazioni generate



5
gruppi di ricerca hanno ricevuto training formativi



IL SERVIZIO COLTURE PRIMARIE (SCP)

CHI È IL RESPONSABILE?

Valeria Capurro (dal 2023)
Ricercatrice dell'Unità Operativa Complessa di Genetica Medica dell'Istituto G. Gaslini

CO-RESPONSABILE

Luis Galietta
dell'Università degli Studi di Napoli Federico II e TIGEM, Pozzuoli, Napoli.

CHE COSA È?

Laboratorio centralizzato dedicato alla preparazione e distribuzione di colture primarie di epitelio respiratorio, cioè cellule isolate da bronchi di polmoni espuntati da individui sottoposti a trapianto di polmone (pazienti con FC oppure soggetti trapiantati per altre patologie).

A COSA SERVE?

Permette di studiare la fisiopatologia della FC e valutare l'efficacia *in vitro* delle strategie terapeutiche, come per esempio i farmaci modulatori.

CHE COSA FA?

Fornisce modelli cellulari quanto più simili all'epitelio bronchiale *in vivo*, rappresentativi di diversi genotipi, dal più comune F508del/F508del ad altri più rari. Organizza la formazione dei ricercatori centrata sull'isolamento e coltura delle cellule prelevate dai bronchi.

DOVE?

Il servizio è ospitato presso il laboratorio di Genetica Medica dell'Istituto G. Gaslini di Genova.

I NUMERI DEL SCP:



11
anni di attività del servizio



€ 685.000
investiti nel servizio 2009-2023



40
gruppi di ricerca che hanno usufruito del servizio



30
genotipi di mutazioni CFTR isolati e usati per lo studio dei modulatori



114
bronchi ricevuti dai 2 Centri trapianti di Milano e Padova

84 da persone con FC
30 da persone senza FC



IL CYSTIC FIBROSIS DATABASE (CFDB)

CHI È IL RESPONSABILE?

Roberto Buzzetti
Medico e specialista in statistica medica, che cura il CFDB

TEAM COLLABORATORE

Donatello Salvatore (Centro FC, Osp. S. Carlo, Potenza), **Valeria Raia** (Centro FC, Università Federico II, Napoli), **Laura Minicucci** (Centro FC, Osp. Gaslini, Genova), **Natalia Cirilli** (Centro FC, Ospedali Riuniti, Ancona), **Daniele Alessio** (OnLime, Milano)

CHE COSA È?

Servizio di banca dati costantemente aggiornato che classifica le pubblicazioni scientifiche sull'efficacia degli interventi clinici in FC.

A COSA SERVE?

Consente una rapida e dettagliata ricerca di tutti gli studi clinici in fibrosi cistica, è utile per prendere decisioni terapeutiche basate su evidenze scientifiche.

CHE COSA FA?

Fornisce una descrizione della situazione della ricerca clinica in fibrosi cistica attraverso un database consultabile per parole chiave (o per testo libero, autore, anno) e raccoglie 50 schede tematiche riassuntive di temi rilevanti nella ricerca FC costantemente aggiornate.

A CHI SI RIVOLGE?

A professionisti della clinica e dell'assistenza; a ricercatori attivi nel campo della FC; a persone con FC e loro familiari.

DOVE?

Online su www.cfdb.eu. L'accesso è gratuito.

I NUMERI DEL CFDB:



12
anni di attività del servizio



€ 331.650
investiti nel servizio 2011-2023



50
schede tematiche



1.400
articoli sull'efficacia clinica degli interventi in FC



4.020
utenti hanno visitato CFDB nel 2022

Quasi 50% utenti nella fascia di età 18-34 anni
56,6% utenti di sesso maschile



270% di visite in più dopo l'aggiornamento del sito nel 2017



8.911
pagine visitate





Luisa Alessio

Laureata in biotecnologie mediche, ha svolto diversi anni di ricerca scientifica in Italia e all'estero, anche nel campo della fibrosi cistica. Ha conseguito un master in comunicazione della scienza, è stata la responsabile di un science center dell'Università di Trieste, si occupa dell'ideazione, organizzazione, coordinamento e realizzazione di iniziative scientifiche rivolte ai giovani e alla cittadinanza. Collabora con diversi enti per la valorizzazione della ricerca e del sapere scientifico.

Attualmente ricopre il ruolo di responsabile della comunicazione scientifica di FFC Ricerca.



Carlo Castellani

Pediatra e genetista, dal 1993 al 2018 ha lavorato presso il Centro Fibrosi Cistica di Verona, dove è stato responsabile del Servizio Clinico di Screening neonatale e della Struttura Semplice Funzionale Fibrosi Cistica dell'adulto. Dal luglio 2018 dirige il Centro Fibrosi Cistica dell'Istituto Gaslini di Genova. È stato presidente della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) e vicepresidente dell'*European Cystic Fibrosis Society* (ECFS). Per l'ECFS ha fondato il gruppo di lavoro sullo screening neonatale e coordinato la realizzazione di linee guida sull'analisi genetica, lo screening neonatale e gli standard di cura in fibrosi cistica. È vicedirettore del *Journal of Cystic Fibrosis*.

È responsabile del progetto strategico *1 su 30 e non lo sai* mirato a informare e sensibilizzare sul test del portatore di fibrosi cistica.

Attualmente ricopre il ruolo di direttore scientifico di FFC Ricerca.



Cesare Braggion

Pediatra, già responsabile dell'Unità di Broncologia presso il Centro FC di Verona e responsabile del Centro FC di Firenze (2006-2018). Presidente della Società Italiana Fibrosi Cistica nel 2004-2007 e dal 2008 direttore editoriale di *Orizzonti FC*.

Per FFC Ricerca è responsabile dei progetti *Effetto Kaftrio* e *Kaftrio nella vita reale* per lo studio degli effetti di Kaftrio nelle persone con FC che hanno assunto il farmaco tramite il programma ex-compasionevole e dopo approvazione di AIFA.

Attualmente è componente della Direzione scientifica di FFC Ricerca, per la gestione e promozione attività di ricerca clinica.



Paola Barraja

Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica presso l'Università di Palermo. Vincitrice di un progetto Marie Curie fellow - European Community Framework Programme for research and development, svolto presso il Dipartimento di Chimica (University of Exeter, UK) e visiting scientist presso il Cancer Research Campaign (C.R.C. Laboratories, Università of Nottingham Exeter, UK). Nel corso degli anni ha acquisito una ampia esperienza nel drug discovery di molecole bioattive documentata da 130 pubblicazioni su riviste indicizzate. Le competenze sono documentate anche da un'alta attività di trasferimento tecnologico che consiste in 11 brevetti nazionali e internazionali.

Per FFC Ricerca è responsabile del progetto *Molecole 3.0* assieme al prof. Luis Galieta (TIGEM, Pozzuoli, NA), relativo alla creazione e test di una nuova classe di modulatori di CFTR per una futura valutazione preclinica e clinica.



Serena Zacchigna

Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università degli studi di Trieste e responsabile del Laboratorio di Biologia Cardiovascolare del Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (ICGEB).

Laureata in Medicina e Chirurgia, ha ottenuto il dottorato di ricerca in Genetica Molecolare presso la Scuola Internazionale di Studi Superiori Avanzati (SISSA). Dal 2014 rappresenta l'ICGEB presso il Comitato di Bioetica delle Organizzazioni Internazionali delle Nazioni Unite, con particolare interesse nei confronti dei risvolti etici e regolamentatori della terapia genica, dell'editing genico e della terapia cellulare.

Si è occupata di studi di terapia genica per la cura delle malattie cardiovascolari e di altre patologie. I suoi interessi di ricerca riguardano lo sviluppo di terapie innovative per la ri-vascularizzazione e la rigenerazione del cuore dopo infarto del miocardio.



Nicoletta Pedemonte

Nel 2007 ha ottenuto un dottorato di ricerca in Genetica Umana presso l'Università di Torino e nel 2011 la specializzazione in Patologia Clinica presso l'Università di Genova. Nel 2010 risulta vincitrice di un Contratto di Eccellenza Scientifica per svolgere la sua attività di ricerca presso il Laboratorio di Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova dove, dal 2013, ricopre il ruolo di dirigente sanitario biologo.

I suoi più recenti studi in fibrosi cistica riguardano la caratterizzazione del difetto di funzione conferito da mutazioni rare di CFTR e l'identificazione di nuovi approcci terapeutici per trattamenti più efficaci e selettivi, mirati al recupero di proteine mutate ancora orfane di terapia.

Attualmente ricopre il ruolo di vicedirettore scientifico di FFC Ricerca.

Coordinamento, revisione e collaborazione alla redazione di questa brochure





Presidenza Matteo Marzotto
Segreteria di presidenza: Gabriella Cadoni
Tel. 045 8123597 - presidenza@fibrosicisticaricerca.it

Consiglio di Amministrazione
Presidente: Matteo Marzotto
Presidente emerito: Vittoriano Faganelli
Vicepresidenti: Paolo Faganelli, Michele Romano
Consiglieri: Riccardo Boatto, Raffaele Boscaini, Callisto Marco Bravi, Sandro Caffi, Francesco Cobello, Giuseppe Lauria Pinter, Patrizia Volpato

Scientific Advisory Board
Michele Gangemi, Giuseppe Magazzù, Laura Minicucci

Direzione scientifica
Direttore: Carlo Castellani
Vicedirettore: Nicoletta Pedemonte
Segreteria scientifica: Federica Lavarini
Tel. 045 8127037 - federica.lavarini@fibrosicisticaricerca.it

Gestione e promozione attività di ricerca clinica
Cesare Braggion
cesarebraggion.133@gmail.com

Gestione bandi e progetti di ricerca
Ermanno Rizzi
Tel. 344 0221751 - ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it

Comunicazione scientifica
Responsabile: Luisa Alessio
luisa.alessio@fibrosicisticaricerca.it

Comitato scientifico
Presidente: Paolo Bernardi
Consulenti: Cesare Braggion, Paola Bruni, Roberto Buzzetti, Giulio Cabrini, Emilio Clementi, Antonella Mencacci, Oscar Moran, Gian Maria Rossolini

Direzione di gestione
Giuseppe Zanferriari
Tel. 045 8123597 - 333 3665597
giuseppe.zanferriari@fibrosicisticaricerca.it

Amministrazione
Responsabile: Gabriella Cadoni
M. Bergamaschi, F. Morbioli, S. Sorio
Tel. 045 8123597 - 7034 - 7025 - 3599
gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it
michela.bergamaschi@fibrosicisticaricerca.it
francesca.morbioli@fibrosicisticaricerca.it
silvia.sorio@fibrosicisticaricerca.it

Comunicazione
Responsabile: Valeria Merighi
J. Bombana, F. Bommartini, S. Prando
Tel. 045 8123567 - 7026
valeria.merighi@fibrosicisticaricerca.it
jara.bombana@fibrosicisticaricerca.it
francesco.bommartini@fibrosicisticaricerca.it
silvia.prando@fibrosicisticaricerca.it

Progetti editoriali: Marina Zanolli
marina.zanolli@fibrosicisticaricerca.it

Ufficio stampa:
Patrizia Adami - Tel. 348 3820355
Carlotta Bergamini - Tel. 333 3300469
press@fibrosicisticaricerca.it

Raccolta fondi e rapporti con il territorio
Responsabile: Fabio Cabianna
A. Boni, G. Buemi, D. Cavazza, L. Fratta
Tel. 045 8123605 - 7032 - 7033 - 7029 - 3604
fabio.cabianna@fibrosicisticaricerca.it
anastasia.boni@fibrosicisticaricerca.it
giusy.buemi@fibrosicisticaricerca.it
davide.cavazza@fibrosicisticaricerca.it
laura.fratta@fibrosicisticaricerca.it

Corporate relations: G. Bovi
Tel. 045 8127028
giulia.bovi@fibrosicisticaricerca.it

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona
Tel. 045 8123438 - fondazione.ricercafc@aovr.veneto.it

Delegazioni della Fondazione

Alessandria - Acqui Terme	366 1952515
Alessandria - Valle Scrivia	347 3095778
Altomilanese - Legnano	346 8515264
Ancona - Fabriano	347 8638704
Ascoli Piceno	320 4792114
Asti - Moncalvo	339 5819218
Avellino	349 3940749
Bari - Alberobello	329 2113764
Belluno	373 5042705
Bergamo - Trescore Balneario	338 4276716
Bergamo - Villa D'almè	335 8369504
Biella	331 9028525
Bologna	348 1565099
Bologna - Crevalcore	380 6570161
Bolzano	327 9151521
Brescia - Franciacorta Valle Camonica	340 6589530
Brindisi - Torre	327 2056244
Cagliari - Villasimius	348 7162291
Catania Mascalucia	333 1909983
Catania - Paternò	348 7237760
Catanzaro - Soverato	347 5283975
Cecina e Rosignano	340 6113886
Codogno e Piacenza	348 1113384
Como - Dongo	334 3081368
Cosenza Nord	349 0519433
Cosenza Sud	347 9041138
Crotone "Vita in te ci credo"	328 6146195
Cuneo - Alba	333 6301943
Fermo	339 4758897
Ferrara	347 4468030
Firenze	333 6485308
Firenze - Reggello	328 7043136
Foggia	320 4848190
Genova	348 1634818
Grosseto - Manciano	333 8221877
Imola e Romagna	347 9616369
Latina	328 8042186
Lecce	388 3498587
Lecco Valsassina	338 9993582
Lodi	347 0969534
Lucca	340 3436289
Matera Montescaglioso	334 3477508
Messina	349 7109375
Milano	335 456809
Napoli e Pompei	081 679151
Napoli - San Giuseppe Vesuviano	338 7032132
Novara	331 7287449
Nuoro - Siniscola	320 7953209
Olbia	334 6655844
Oristano - Riola Sardo	342 5133252
Padova	333 9304431
Padova - Monselice	042 974085
Palermo e Trapani	338 4124077
Parma	0521 386303
Parma - Fidenza	334 6994359
Pavia	338 3950152
Pavia - Vigevano	339 2001843
Perugia	371 1464395
Perugia - Umbertide Città di Castello	320 9273469
Pesaro	347 0191092
Pescara	347 0502460
Prato	328 9076797
Ragusa - Vittoria Siracusa	338 6325645
Reggio Calabria	342 5618929
Reggio Emilia	0522 874720
Roma	331 8655610
Roma - Monterotondo	349 6500536
Roma - Pomezia	349 1538838
Roma - Vaticano	328 2442701
Rovigo	349 1252300
Sassari - Castelsardo	338 8437919
Siena	348 5435913
Sondrio - Morbegno	349 6852688
Sondrio - Valchiavenna	333 7063142
Taranto "A Carmen La Gioia"	320 8715264
Taranto - Massafra	329 2025039
Torino	328 8352087
Torino - Rivarolo Canavese	347 9672344

Treviso - Montebelluna	335 8413296
Treviso - Trevignano	340 6749202
Trieste	349 7246586
Varese	347 8347126
Varese - Tradate Gallarate	347 2441141
Verbania e V.C.O.	338 2328074
Vercelli	335 1264091
Verona	347 8480516
Verona - Bovolone	348 3395278
Verona - Cerea "Il Sorriso di Jenny"	339 4312185
Verona - Lago di Garda	348 7632784
Verona - Boschi Sant'Anna Minerbe	328 7140333
Verona - Val d'Alpone	328 9688473
Verona - Valdadige	340 6750646
Verona - Valpolicella	339 3316451
Vibo Valentia San Costantino Calabro	388 7767773
Vicenza	333 8877053
Viterbo	339 2107950

Gruppi di sostegno della Fondazione

Agrigento	329 0165039
Alessandria - Casale Monferrato	392 6657566
Ancona Falconara	347 3329883
Arezzo	380 7784658
Bari - Altamura	334 7295932
Bari - Bitritto	340 1618950
Barletta	0883 519569
Benevento	347 4722532
Bergamo - Isola Bergamasca	349 5002741
Bergamo - Val Seriana	393 1462537
Bolzano - Val Badia	333 6911430
Brescia "Il sogno di Aiden"	338 9610601
Brescia - Ghedi	333 6743788
Brindisi - Latiano	347 6350915
Cagliari - Isili	388 8925391
Campobasso	346 8744118
Cosenza - Cassano allo Ionio	346 3553586
Cremona	389 1191703
Cremona - Genivolta	347 9345030
Crotone	340 7784262
Cuneo - Insieme per Giulia Sofia"	333 4478856
Ferrara - Comacchio	339 6511817
Foggia - Manfredonia	347 5012570
Foggia - San Giovanni Rotondo	340 8789661
Genova "Mamme per la ricerca"	339 4195260
Gorizia - Grado	328 6523404
Imperia	339 5073139
Imperia - Ospedaletti "Miriam Colombo"	335 5881657
L'Aquila - Valle Peligna e Marsica	351 91974606
La Spezia - Sarzana "Natalina"	349 7665757
Macerata - Civitanova Marche	349 3746720
Medio Campidano	349 7829841
Messina - Capo D'Orlando	331 9564678
Messina - Tremestieri	342 7197671
Milano - Casarile	339 2055787
Milano - Lainate	348 3807009
Milano - Magenta	339 4887552
Milano - Seregno	338 4848262
Modena - Sassuolo	333 5862932
Monza Brianza - "Fibrosirun"	333 8669217
Monza Brianza - Vimercate	349 6706611
Napoli - Saviano	339 3185405
Padova - Urbana	347 0814872
Pistoia - Montecatini Terme	327 7054157
Ravenna - Faenza	0546 44310
Rovigo - Adria	377 2077527
Salerno - Golfo di Policastro	328 8660690
Sassari - Alghero	347 8650806
Savona - Spotorno	334 3368141
Siracusa - Mellilli	333 2005089
Sondrio - Tresivio Ponte	366 7338007
Taormina	347 4222790
Taranto - Grottaglie	338 2493210
Teramo - Martinsicuro	388 9400461
Torino - Campiglione - Fenile	349 6250546
Torino - Chivasso	011 9172055
Torino - Ivrea	335 7716637
Torino - Nichelino	333 2923955
Trento - Ass.ne Trentina Fibrosi Cistica	340 5228888
Venezia - Mirano	340 1668645

fibrosicisticaricerca.it

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

fondazioneffrcicerca

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

La fibrosi cistica toglie il respiro

È la malattia genetica grave più diffusa
in Europa, compromette progressivamente
diversi organi fino a impedire di respirare.
Ogni settimana in Italia nascono 2 bambini malati.
Non esiste ancora una cura risolutiva.

Davide Valier, 24 anni, persona con FC

DONA IL TUO 5x1000 A FFC RICERCA

9 | 3 | 1 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3

fibrosicisticaricerca.it

Per donare

- Online sul sito: fibrosicisticaricerca.it
- Bonifico UniCredit Banca (senza commissione presso questi sportelli):
IT 47 A 02008 11718 000102065518
- SWIFT-BIC code (per pagamenti dall'estero) UNCRITM1N58
- Banco BPM: IT 92 H 05034 11708 000000048829
- c/c postale n. 18841379
- 5x1000 alla FFC Ricerca CF 93100600233

In Italia la legge agevola la persona fisica o l'azienda che decide di donare a una onlus: più dai, meno versi.
Per approfondire: fibrosicisticaricerca.it/benefici-fiscali-per-le-donazioni



DONARE CON FIDUCIA

FFC Ricerca aderisce all'Istituto Italiano della Donazione che ne attesta l'uso trasparente ed efficace dei fondi raccolti, a tutela dei diritti del donatore.