



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



INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

Focus sulle mutazioni stop
e sul ruolo dell'ambiente
per le persone con fibrosi cistica



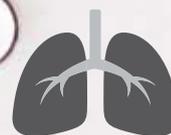
MUTAZIONI



1 su 30



EDITING



XX SEMINARIO DI PRIMAVERA

18 GIUGNO 2022, JESOLO (VE)

In collaborazione con



**Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata
Verona**



Con il contributo di



Fondazione Marzotto

Redazione:
Luisa Alessio

Contributo redazionale:
Graziella Borgo

Grafica e impaginazione:
Porpora ADV di Michela Chesini

Stampa:
Giugno 2022, Fides Grafica Verona



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

XX SEMINARIO DI PRIMAVERA

INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

**Focus sulle mutazioni stop
e sul ruolo dell'ambiente
per le persone con fibrosi cistica**

18 GIUGNO 2022, JESOLO (VE)

Sommario

INSIEME PER COMPORRE IL PUZZLE DELLA RICERCA	6
<i>Luisa Alessio, Comunicazione scientifica FFC Ricerca</i>	
PROSPETTIVE DELLA RICERCA: LA STRADA FATTA E IL PERCORSO DA FARE	8
Risultati e sviluppi della ricerca sostenuta da Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica	
<i>Carlo Castellani, Direttore scientifico FFC Ricerca</i>	
L'IMPEGNO DELLA RICERCA PER LE MUTAZIONI STOP	
MUTAZIONI STOP, IN CORSA VERSO LA CURA	14
Attuali conoscenze e nuove molecole in studio per superare il segnale di arresto	
<i>Luis Galiotta, Università degli Studi di Napoli "Federico II" e TIGEM di Pozzuoli (Napoli)</i>	
MOLECOLE CHE FANNO LA DIFFERENZA	18
Molecole candidate a diventare farmaci per il trattamento delle mutazioni stop	
<i>Laura Lentini, Dipartimento STEBICEF - Università degli Studi di Palermo</i>	
FIBROSI CISTICA IN UN AMBIENTE CHE CAMBIA	
CAMBIAMENTI CLIMATICI, INQUINAMENTO ATMOSFERICO ED EFFETTI SULLA SALUTE	22
Prendersi cura del pianeta per il bene della nostra salute	
<i>Paola Michelozzi, Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio - ASL Roma 1</i>	
IL RUOLO DELL'AMBIENTE SULLE PERSONE CON FIBROSI CISTICA	28
Conoscere i fattori ambientali che incidono sulla malattia per cambiarli	
<i>Federico Cresta, Centro Regionale Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto G. Gaslini di Genova</i>	



Insieme per comporre il puzzle della ricerca

La gioia del ritrovarsi dopo tanto tempo faccia a faccia e non più davanti a uno schermo. La voglia di stare assieme, ascoltarsi, condividere speranze e aspettative. La curiosità nell'incontrare persone nuove e creare rapporti unici. Il prendersi cura dell'altro, di tutte le persone con fibrosi cistica che prudenzialmente ci seguiranno a distanza. L'impegno di raccontare la scienza e la ricerca in FC in maniera chiara, accurata e condivisa. Queste sono le emozioni con cui si apre il XX Seminario di Primavera di FFC Ricerca.

È un momento importante per questa Fondazione, per le persone con fibrosi cistica e per la ricerca su questa malattia: si sono aperte nuove strade di conoscenza e cura, sono stati raggiunti obiettivi ambiziosi e ci stiamo avvicinando alla realizzazione di ciò che era impensabile solo un decennio fa, sconfiggere la fibrosi cistica. Un momento importante che stiamo costruendo e vivendo assieme.

Nel titolo scelto per questo incontro abbiamo voluto racchiudere tutto il senso di questo impegno condiviso: gli avanzamenti della ricerca come risultati comuni, di FFC Ricerca, dei volontari, dei ricercatori e di tutti coloro che hanno scelto di promuovere la ricerca FC per trovare una cura per tutti. Il costante e concreto sostegno reciproco come cuore pulsante di tutta questa organizzazione. Il valore di un sapere condiviso come strumento per rinforzare la fiducia nella scienza e favorire un coinvolgimento dei volontari nella ricerca, che sia anche intellettuale e umano.

Insieme nella ricerca di una cura per tutti esprime l'importanza e la necessità di raccontare il nostro percorso assieme e di rendere il messaggio della ricerca alla portata di tutti.

Le sessioni tematiche di questo Seminario sono state pensate per ripercorrere le tappe raggiunte dalla ricerca della Fondazione e dare uno sguardo alla strada ancora da fare: per le persone con mutazioni di CFTR ancora senza terapia, che si avvicinano all'avere a disposizione molecole che potranno fare davvero la differenza per la loro malattia. E per tutte le persone con FC che ora più di prima condividono la stessa realtà, lo stesso ambiente di tutti gli altri e si trovano a dover gestire situazioni complesse di portata globale.

In quest'ottica, il nuovo direttore scientifico Carlo Castellani illustrerà gli incoraggianti risultati raggiunti dalla ricerca nel 2021, con alcune molecole date in licenza ad aziende farmaceutiche internazionali per il loro ulteriore sviluppo per il recupero della funzione della proteina CFTR mu-

tata. Verranno inoltre presentati gli avanzamenti dei progetti di ricerca che più da vicino si occupano della vita quotidiana delle persone con FC e della popolazione generale, come lo studio post-marketing sugli effetti di Kaftrio e quello che coinvolge i portatori sani di fibrosi cistica.

Seguirà una panoramica sulle diverse sfide che rimangono ancora aperte e che la ricerca di FFC Ricerca mira ad affrontare per non lasciare nessuno indietro.

Dopo la relazione di Carlo Castellani sarà la volta della sessione tematica dedicata alle mutazioni stop, quelle che agiscono interrompendo la sintesi della proteina CFTR. Attualmente non ci sono farmaci potenti ed efficaci su queste mutazioni, ma la ricerca ha individuato alcune interessanti molecole capaci di mascherare il segnale di arresto e permettere la produzione di una proteina intera e funzionante. Luis Galietta dell'Istituto Tigem di Pozzuoli e dell'Università Federico II di Napoli presenterà lo stato attuale della ricerca sulle mutazioni stop, mentre Laura Lentini, dello STEBICEF dell'Università di Palermo, approfondirà la scoperta delle nuove molecole attive su queste mutazioni, *in vitro* e su modelli *ex vivo*.

La seconda sessione tematica darà uno sguardo sul ruolo dell'ambiente e dei cambiamenti climatici sulla salute della popolazione generale e delle persone con fibrosi cistica. Se da un lato è ampiamente dimostrato che le manifestazioni cliniche della malattia dipendono principalmente dal gene e dalla proteina CFTR, poco si conosce di tutti quei fattori, tra cui quelli ambientali, che incidono quotidianamente sulla nostra salute e potrebbero influenzare soprattutto quella di soggetti più vulnerabili come i malati di fibrosi cistica. La maggiore disponibilità di farmaci modulatori ha cambiato le prospettive di questa malattia e ha reso più urgente la necessità di affrontare problematiche finora considerate più lontane dalla vita quotidiana dei malati. L'impegno di Fondazione di non lasciare nessuno indietro comprende anche l'approfondire questi nuovi argomenti, stimolare riflessioni e promuovere conoscenze e comportamenti che accomunino le persone con FC alla popolazione generale. E, anzi, li rendano più attivi sostenitori della necessità di rispettare l'ambiente e il pianeta Terra. In questo contesto si inseriscono gli interventi di Paola Michelozzi, del dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, e di Federico Cresta, dell'Istituto Gaslini di Genova.

Il messaggio che vogliamo condividere con questo Seminario è racchiuso nel puzzle che tiene **insieme** le essenze della nostra Fondazione: la ricerca, in tutti i suoi aspetti e sfaccettature, e le persone, che vivono e scelgono di fare squadra **nella ricerca di una cura per tutti**.

Luisa Alessio
Responsabile della comunicazione scientifica FFC Ricerca



PROSPETTIVE DELLA RICERCA: LA STRADA FATTA E IL PERCORSO DA FARE

Risultati e sviluppi della ricerca sostenuta da Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Carlo Castellani

Direttore scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e Responsabile Centro Fibrosi Cistica Istituto G. Gaslini di Genova

Sono trascorsi ormai tre anni dall'ultimo Seminario di Primavera di FFC Ricerca realizzato in presenza e avere infine l'occasione di incontrarsi veramente, e non attraverso lo schermo di un computer, credo possa dare a molti la sensazione di una **distanza colmata**, della ripresa di un percorso interrotto. Anche se di fatto non è così, perché in questi anni la ricerca è proseguita e i risultati non sono mancati, è comunque vero che potersi aggiornare, confrontare e avere l'opportunità di discutere in una realtà non virtuale costituisce un'occasione importante per **sentirsi finalmente insieme**. E insieme condividere quello che si è fatto e quello che si farà. Non a caso, il titolo di questo seminario è proprio "Insieme nella ricerca di una cura per tutti".

In fibrosi cistica le recenti innovazioni terapeutiche sono di straordinaria importanza

Dall'ultimo Seminario in presenza siamo tutti stati testimoni e partecipi di fatti importanti. Tra questi, sicuramente positivo è stato il fatto che per la prima volta la maggior parte delle persone con fibrosi cistica ha finalmente potuto usufruire di

farmaci modulatori di grande efficacia (1, 2). Sono stati anche gli anni della grande paura che l'epidemia di COVID-19 potesse rivelarsi molto pericolosa per chi già soffre di una malattia respiratoria cronica come la fibrosi cistica, un timore che fortunatamente non si è concretizzato. E, purtroppo, in questo lungo intermezzo abbiamo dovuto accettare anche la perdita di due figure di riferimento che hanno fatto la **storia della nostra Fondazione**, i professori Gianni Mastella e Giorgio Berton. Ora è il momento per riallacciarci al passato e alla strada intrapresa per proseguirla tracciando un percorso per una malattia che sta sempre più cambiando.

Che cosa stiamo facendo

La nuova Direzione scientifica

FFC Ricerca è sempre stata caratterizzata da una grande attenzione alla **scelta delle linee di ricerca**, alla loro gestione e alla crescita di competenze e conoscenze nell'ambito della fibrosi cistica. Allo stesso tempo si è impegnata perché i risultati ottenuti siano trasmessi alle persone e alle famiglie che hanno un'esperienza diretta di questa malattia, e perché le tante domande che essa pone trovino quando possibile una risposta qualificata, con **solide basi scientifiche**, ma anche comprensibile a chi non abbia una preparazione specifica in quest'area.

Questo impegno è assunto dalla Direzione scientifica che, oggi più che mai, deve poter garantire le competenze in grado di svolgere questi compiti e la continuità delle attività. Per questo la nuova Direzione scientifica comprende professionalità diverse, **che si completano a vicenda** e comprendono la ricerca di base e la ricerca clinica, la gestione di bandi e progetti e la comunicazione scientifica.

FFC Ricerca ha una nuova direzione scientifica con competenze integrate

Il bando di ricerca 2022 e il Gianni Mastella Starting Grant

Nel segno della tradizione di Fondazione e del supporto a progetti di qualità, anche per il 2022 è stato aperto il bando annuale di ricerca. Sono arrivate **62 proposte di progetto**, di cui la metà da parte di ricercatori che per la prima volta si rivolgono a Fondazione, un segnale positivo di interesse verso lo studio in questo specifico campo. I progetti spaziano su **tutti gli ambiti di ricerca**, e particolarmente su terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, per combattere l'infezione polmonare e controllare l'infiamma-

zione. **Trentanove** delle 62 domande hanno superato la **prima fase di selezione** e sono state inviate a esperti internazionali, il cui parere sarà poi essenziale perché il Comitato di Consulenza Scientifica di Fondazione, che è stato potenziato con l'inserimento di tre nuovi consulenti di provata esperienza, possa selezionare i progetti migliori.

Nel 2022 sono stati selezionati 39 progetti di ricerca da bando annuale e 4 progetti del nuovo bando Gianni Mastella Starting Grant (GMSG)

A febbraio 2022 è stato aperto il nuovo bando Gianni Mastella Starting Grant, per selezionare un **giovane ricercatore o una giovane ricercatrice** e dargli l'opportunità di consolidare la propria esperienza nell'ambito della fibrosi cistica. Il bando mette a disposizione 180.000 euro per un progetto della durata di tre anni con copertura sia del salario del ricercatore responsabile del progetto sia dei materiali di ricerca necessari. Tra le **15 proposte ricevute**, 4 sono state selezionate e inviate a revisori esterni. La Figura 1 mostra le proposte di progetti ricevute per il 2022.

La Figura 1 mostra le proposte di progetti ricevute per il 2022.

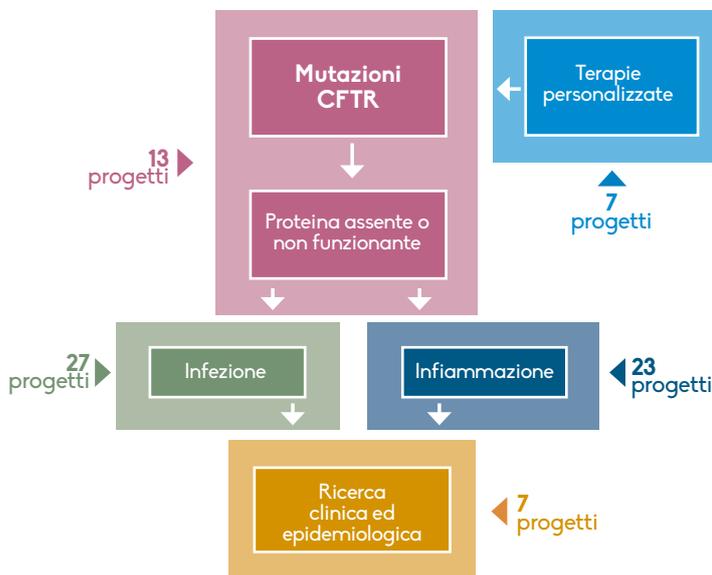


Figura 1. Proposte di progetti ricevute nel 2022. La figura raccoglie le proposte ricevute nel 2022 con bando annuale e tramite il GMSG. Come si può vedere, i progetti si distribuiscono nelle diverse aree di ricerca sulla fibrosi cistica, dallo studio delle mutazioni nel gene CFTR fino alle manifestazioni cliniche.

Task Force for Cystic Fibrosis

Il progetto strategico *Task Force for Cystic Fibrosis* (TFCF) ha portato all'identificazione di un **correttore molto efficace** nel recuperare la funzionalità della proteina CTFR prodotta dal gene con la mutazione F508del. Questa molecola è stata chiamata ARN23765 e brevettata

nei principali Paesi, in Europa e negli Stati Uniti. Diventava a questo punto essenziale identificare un'azienda in grado di proseguire gli **accertamenti farmacologici** necessari a comprendere se fosse possibile passare alla sperimentazione sull'uomo. Nell'ottobre 2021, dopo ripetuti colloqui con una compagnia farmaceutica, si è arrivati alla firma di un accordo di licenza. L'azienda sta ora conducendo **ulteriori studi preclinici** su ARN23765 per valutarne le caratteristiche come potenziale farmaco, come per esempio il **corretto dosaggio** e la **frequenza di somministrazione**. Questi studi ci potranno dire se ARN23765 o una tra le molecole con una struttura simile identificate dal progetto potranno avanzare verso la **sperimentazione clinica nell'uomo**. L'obiettivo finale è combinare la molecola identificata dal progetto *Task Force for Cystic Fibrosis* con un altro modulatore per ottenere una combinazione di farmaci con un effetto terapeutico comparabile o, possibilmente, **superiore a quello di Kaftrio**.

Ottima conclusione del progetto strategico TFCF: brevettazione della molecola ARN23765 e licenza acquisita da azienda farmaceutica per avvio della fase preclinica

Effetto Kaftrio nella malattia avanzata

Lo scopo di questo studio multicentrico è valutare gli effetti del farmaco Kaftrio **nel medio e lungo termine** nelle persone con FC con **malattia polmonare avanzata** in termini di efficacia e di sicurezza. Si tratta di uno **studio post-marketing** che riguarda quasi 200 persone con FC in forma avanzata, di età uguale o maggiore di 12 anni, portatori di una mutazione F508del in una copia del gene CFTR e una mutazione a funzione minima sull'altra copia.

Lo studio viene condotto in collaborazione con la Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) e con tutti i Centri Regionali italiani che hanno in carico almeno una persona con fibrosi cistica in trattamento con Kaftrio. A fine febbraio 18 dei 24 Centri coinvolti hanno ottenuto l'approvazione dal proprio Comitato Etico, tra i quali alcuni hanno **iniziato ad arruolare pazienti**. A dicembre del 2022 si dovrebbe chiudere la raccolta di dati per due anni precedenti e due anni successivi all'avvio del trattamento. Stiamo considerando la fattibilità di prolungare per questi pazienti

Prosegue il progetto strategico, in collaborazione con i centri FC italiani e SIFC, per valutare gli effetti di Kaftrio nella malattia polmonare avanzata

l'osservazione per altri due anni e di allargare la raccolta di dati clinici a coloro che stanno assumendo Kaftrio dopo l'approvazione di AIFA del 5/7/2021. Questo ulteriore sviluppo potrebbe essere l'occasione per includere studi su **aspetti specifici della malattia polmonare**.

1 su 30 e non lo sai

Chi è malato di fibrosi cistica ha ereditato un gene CFTR con una mutazione da ognuno dei propri genitori, che sono **entrambi portatori sani di fibrosi cistica**. Un portatore sano ha un gene CFTR mutato e uno che funziona normalmente, che è sufficiente a garantire lo stato di salute. In una coppia di portatori sani la probabilità che entrambi passino al figlio il proprio gene mutato, e quindi che questi sia malato di fibrosi cistica, è di **1 su 4 (25%) per ogni gravidanza**. Queste semplici regole di trasmissione genetica sono alla base del progetto strategico

1 su 30 e non lo sai che FFC Ricerca sta realizzando in associazione con l'Istituto Mario Negri, l'Università Carlo Cattaneo LIUC e l'agenzia Zadig. Il progetto, che nel titolo fa riferimento alla frequenza dei portatori sani di FC nella popolazione generale, affronta per la prima volta in maniera strutturata la questione del

portatore sano di fibrosi cistica, un **evento non raro** che in Italia riguarda un individuo ogni 30 e quindi circa **2 milioni di persone**. La grande maggioranza di queste persone non sa di essere portatore sano di FC; in generale, molte persone non sono informate né a questo riguardo né sulla malattia e non hanno gli strumenti per decidere se possano essere interessati a scoprire se sono portatori.

Gli obiettivi sono fornire un servizio alla popolazione e realizzare una ricerca utile a scelte future in campo di politica sanitaria

Il progetto affronta la problematica del portatore sano di fibrosi cistica perseguendo due obiettivi, **servizio e ricerca**. Il primo si attua attraverso l'informazione della popolazione, in particolare delle coppie che progettano un figlio, e la formazione del personale che propone il test. Il secondo con la valutazione tramite un approccio multidisciplinare delle tecnologie sanitarie applicabili.

Per l'obiettivo di servizio stiamo innanzitutto **creando un sito web** per informare la popolazione sulla fibrosi cistica e le sue conseguenze, su come viene ereditata, sul test genetico che consente di

identificare la maggior parte dei portatori, sulle diverse modalità con cui può essere eseguito. Il sito web permetterà di orientarsi rispetto alla scelta se sottoporsi o meno al test, e in quale momento, ed educare alla corretta interpretazione del risultato del test. La figura 2 mostra la bozza della prima pagina del sito web.



Figura 2. Homepage del nuovo sito web sul test del portatore sano di fibrosi cistica.

Per l'obiettivo di ricerca ci proponiamo di valutare in termini organizzativi, economici, etici, sociali e legali l'efficacia, la sicurezza e l'impatto di un'**offerta diffusa del test alla popolazione**, cioè del cosiddetto screening del portatore. Si tratta di una valutazione che segue procedure standardizzate riunite sotto il termine di *Health Technology Assessment*, che prende in considerazione le esperienze precedenti, le caratteristiche del test, le possibili strategie, le implicazioni etiche ed economiche di un'offerta diffusa, e che potrà essere di aiuto per eventuali scelte di politica sanitaria a questo riguardo.

Molecole 3.0 per la fibrosi cistica

Il progetto intende sviluppare una **nuova classe di modulatori** particolarmente efficaci sulla proteina CFTR mutata. Studi già supportati da FFC Ricerca (progetti FFC#4/2018 e FFC#3/2020) hanno identificato una prima molecola da cui ne è stata in seguito prodotta una seconda. Quest'ultima, **chiamata PP028**, è stata testata anche su cellule ottenute da pazienti FC e ha mostrato una forte attività, soprattutto se **combinata con correttori** già noti. Il progetto si propone di migliorare ulteriormente le proprietà di questa

C'è ancora ampio spazio per la ricerca nel campo dei modulatori di CFTR mutata

nuova classe di correttori, attraverso il lavoro coordinato di chimici farmaceutici, che genereranno nuovi derivati dai composti di partenza, e di biologi, che valuteranno l'efficacia dei composti con saggi in laboratorio, per identificarne di analoghi, di maggiore potenza e con caratteristiche tali da consentirne lo sviluppo come farmaci. L'obiettivo finale del progetto è selezionare un composto che possa essere preso in considerazione per lo **sviluppo preclinico**.

Non lasciare indietro nessuno

Obiettivi essenziali per FFC Ricerca sono migliorare le terapie, e quindi la **qualità e la durata di vita**, ma anche correggere le basi molecolari della fibrosi cistica per trovare una cura risolutiva per tutti.

L'obiettivo della ricerca è trovare terapie efficaci su tutte le mutazioni del gene CFTR: a questo sono finalizzati vari progetti FFC Ricerca

A oggi molto è stato fatto: la maggior parte dei malati ha a disposizione farmaci modulatori che recuperano almeno in parte la funzione della proteina CFTR e quindi agiscono sulla causa alla base della malattia. Rimangono tuttavia persone che ancora **non possono beneficiare di queste terapie**.

Questo può avvenire per una serie di motivi, che la ricerca deve esplorare e cercare di risolvere. FFC Ricerca sta finanziando una serie di progetti che studiano questi aspetti a vari livelli, riassunti nella Figura 3.

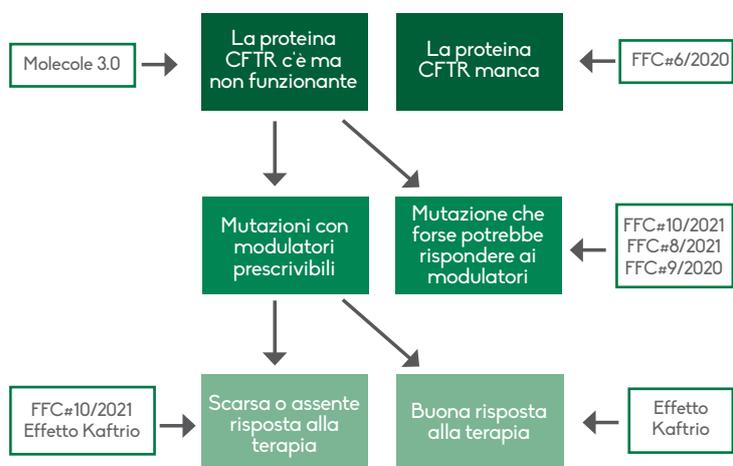


Figura 3. Linee di ricerca della Fondazione per non lasciare indietro nessuno.

Progetti di ricerca finanziati da FFC Ricerca per indagare i difetti della proteina CFTR dovuti alle diverse mutazioni ed esaminare le possibilità di terapie a seconda del difetto.

Mutazioni per cui i modulatori non possono funzionare

I modulatori CFTR hanno bisogno di una proteina CFTR su cui agire. A oggi sono state identificate più di duemila mutazioni: purtroppo, oltre il 10% di queste mutazioni determina la **mancata produzione di una proteina CFTR**. Questo può essere causato da diversi tipi di difetti nel gene CFTR, tra cui le cosiddette **mutazioni stop o nonsense**, le **mutazioni frameshift** (cioè quelle che causano uno "slittamento" della lettura del codice genetico), le **grandi delezioni e inserzioni** (in cui vengono tagliati via oppure aggiunti dei pezzi nella sequenza del gene).

Per i malati con due mutazioni appartenenti a queste categorie è necessario un approccio diverso rispetto alla terapia in uso con i modulatori. Sono perciò in corso di studio nuove tecnologie e/o molecole che permettano la produzione di proteina, eventualmente da **potenziare con farmaci modulatori**. Per quanto riguarda le mutazioni stop, l'argomento verrà affrontato in occasione di questo Seminario, anche con la descrizione del lavoro della professoressa Lentini supportato da FFC Ricerca.

Gli attuali farmaci possono agire su mutazioni che permettono la produzione di una certa quantità, anche minima, di proteina

Per le mutazioni che non portano alla produzione di una proteina CFTR servono nuovi approcci terapeutici

Mutazioni rare

I modulatori CFTR attualmente utilizzabili sono stati valutati in studi clinici su persone con fibrosi cistica e per mutazioni relativamente comuni. Tuttavia ci potrebbero essere altre mutazioni, meno frequenti, che forse potrebbero rispondere ai modulatori CFTR, inclusi quelli già in commercio (3). Purtroppo il **numero relativamente scarso di persone** con queste mutazioni rende difficile condurre studi clinici in grado di fornire risultati significativi. Negli Stati Uniti, l'uso di modulatori è stato consentito per un numero consistente di mutazioni rare che non erano state incluse in studi clinici, purché avessero **dimostrato di rispondere** a questi stessi farmaci **in cellule di origine animale**. Questo approccio non è però al momento consentito dall'Agenzia Europea dei Farmaci (European Medicines Agency, EMA), e di conseguenza dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In Europa, l'estensione d'uso di un farmaco viene attualmente concessa solo dopo una sperimentazione clinica sull'uomo

Negli studi realizzati su modelli ex vivo si testano i farmaci a disposizione su cellule o organoidi di singoli individui con FC

Da tempo la comunità scientifica si adopera per sviluppare strategie che misurino il recupero di funzione della proteina in **cellule derivate da singoli individui con FC** e trattate con modulatori (studi ex vivo). Vari modelli sono stati sviluppati, come

gli organoidi ottenuti da cellule delle mucose rettali o nasali o le colture di cellule di origine bronchiale o nasale (4). Ora è importante capire **quante e quali mutazioni** rispondano in questi modelli a modulatori in fase di sperimentazione o anche già disponibili per altre mutazioni. I risultati ottenuti forniranno dati importanti per le agenzie dei farmaci che dovranno decidere se accettare questi modelli e i loro risultati come prove sufficienti per la prescrizione individuale dei vari modulatori.

Non-responders

Sebbene i modulatori, in particolare alcuni tra essi, abbiano dimostrato mediamente un'ottima efficacia, vi è una certa **variabilità nella risposta clinica** a questa classe di farmaci, anche in gruppi di pazienti relativamente omogenei. Tale variabilità è presente in particolare negli **omozigoti F508 del trattati con Orkambi**, ma esiste **anche per Kaftrio** e si spinge in alcuni rari casi fino all'assenza totale di risposta sia in termini di test del sudore che di risultati clinici.

Un aspetto della ricerca è capire perché alcune persone non rispondono ai nuovi modulatori pur avendo mutazioni potenzialmente sensibili

In questi casi si parla di **non-responders**, cioè persone non responsive al farmaco.

Le cause possono essere molte e vanno dalla grave compromissione del tessuto polmonare in alcune forme molto avanzate di malattia, alla scarsa aderenza al trattamento, all'assunzione contemporanea di farmaci che

interagiscono negativamente col farmaco e alla presenza di altre mutazioni CFTR non identificate che rendono la proteina non responsiva al farmaco. Nei **non-responders** è importante **comprendere il meccanismo** che impedisce di ottenere i risultati attesi, anche grazie a ricerche che dosino i livelli dei farmaci nel sangue e la risposta su cellule ottenute dal paziente stesso.

La fibrosi cistica che sarà

La fibrosi cistica ha vissuto negli anni una lunga evoluzione, che l'ha portata da una condizio-

ne di malattia molto grave, incurabile e quasi sempre fatale nei primi anni di vita a uno stato di malattia cronica che controlliamo molto più efficacemente, anche se certo non completamente (5). Molti risultati sono stati raggiunti ma non mancano le **domande che ancora non hanno risposta**. Ed è importante cominciare a pensare a **come questa malattia potrà essere nel futuro** (6).

Quanto recuperano sulla malattia polmonare i modulatori?

Gli studi clinici si concentrano sull'effetto dei modulatori CFTR sulla **funzione polmonare**, valutato principalmente dalla variazione del valore di FEV1 dopo trattamento, sulla frequenza di infezioni polmonari, sulla riduzione del cloro nel test del sudore e sul cambiamento della qualità della vita. L'impatto di questi farmaci su altri aspetti della fibrosi cistica, come **l'infiammazione e l'infezione delle vie aeree** è ancora da chiarire. I dati fin qui a disposizione sembrano suggerire che i modulatori di CFTR non siano in grado di **eradicare Pseudomonas aeruginosa** in chi abbia una malattia polmonare già avanzata, mentre non è ancora chiaro se questo potrebbe essere possibile in fasi ancora iniziali. Allo stesso modo, non è chiaro se i modulatori possano diminuire in maniera significativa lo stato di infiammazione cronica presente nel polmone delle persone con fibrosi cistica. Rimangono quindi importanti le ricerche sull'infiammazione e sull'infezione, che possono portare allo sviluppo di nuove e alternative terapie.

L'effetto più indagato dei farmaci modulatori è sulla funzione polmonare, ma ci sono altre manifestazioni della malattia da valutare

Quali sono gli effetti delle terapie con modulatori su altri organi?

CFTR si trova sulle cellule epiteliali di **tutte le superfici mucose**, e quindi a livello di pancreas, fegato, intestino, reni, e organi riproduttivi. Una proteina che funziona poco o nulla porta a manifestazioni di malattia a livello di tutti questi organi che, anche se non con lo stesso impatto della malattia polmonare, contribuiscono a peggiorare la qualità di vita e ad **augmentare il carico di terapie** (7). Insufficienza pancreatica, malnutrizione, diabete, disturbi a livello di fegato e intestino sono tutte manifestazioni per le quali vi sono state segnalazioni di effetti positivi, per lo più modesti, da parte dei modulatori. Studi come quello strategico di FFC Ricerca

sull'impatto a lungo termine di Kaftrio (*Effetto Kaftrio*) ci permetteranno di conoscere meglio gli effetti dei modulatori al di là del polmone.

È il momento di cominciare a ridurre il carico di terapia?

La progressiva maggior disponibilità di farmaci e l'aumento del numero di complicanze conseguente all'**invecchiamento della popolazione di malati** hanno aumentato il carico di terapia, che può impegnare una parte considerevole delle attività quotidiane (8). Questo ha un effetto sfavorevole sulla qualità di vita e può anche compromettere l'aderenza al trattamento. In particolare, i **farmaci per aerosol** richiedono tempo per la somministrazione e per la pulizia delle apparecchiature, così come la fisioterapia respiratoria.

Non è raro che persone con fibrosi cistica che stanno ottenendo benefici importanti dai modulatori **riducano di propria iniziativa** frequenza e tempi del piano di terapia. Questa scelta

L'uso dei modulatori può avere un impatto sull'aderenza alle terapie quotidiane

può essere rischiosa, poiché non esistono ancora dati certi sui possibili effetti negativi di un ridimensionamento della terapia abituale. Sono in corso alcuni studi randomizzati e, anche in

questo caso, lo studio di Fondazione su Kaftrio (*Effetto Kaftrio*) potrebbe fornire informazioni importanti per **guidare le scelte** di possibili riduzioni del trattamento quotidiano.

Due obiettivi da non dimenticare per il futuro: bambini e anziani

Sembra ragionevole immaginare che le terapie che recuperano parte della funzione della proteina CFTR potrebbero ottenere risultati ancora migliori se iniziate in una **fase molto precoce della vita**, se possibile prima che i segni della malattia si rendano evidenti. Oggi, grazie allo **screening neonatale**, la maggior parte dei casi di fibrosi cistica vengono diagnosticati in bambini che ancora non hanno sviluppato sintomi respiratori. Questo offre l'opportunità di **iniziare precocemente le nuove terapie**, ed effettivamente l'età per la prescrizione di questi farmaci si sta gradualmente abbassando.

Allo stesso tempo la longevità che aumenterà sempre di più potrebbe far emergere problematiche più tipiche della **popolazione generale anziana**, come ipercolesterolemia, sovrappeso e patologie cardiovascolari, facilitate anche dalla dieta ipercalorica e ad alta componente salina abitualmente adottata in fibrosi cistica. Dovremo imparare a conoscere meglio la persona con fibrosi cistica che invecchia e a pensare a nuove modalità per prendersene cura.

Grazie alla diagnosi precoce attraverso screening neonatale si sta realizzando la possibilità di iniziare i nuovi farmaci prima della comparsa dei sintomi

La longevità delle persone con FC potrebbe far emergere problematiche tipiche dell'età anziana

Riferimenti bibliografici

- Middleton PG et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.
- 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, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948.
- Fajac I, Sermet I. Therapeutic Approaches for Patients with Cystic Fibrosis Not Eligible for Current CFTR Modulators. *Cells*. 2021 Oct 19;10(10):2793.
- Sondo E et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 15;23(6):3175.
- Castellani C et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178.
- Bell SC et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124.
- Castellani C. Conclusion and Prospects: Genetics of cystic fibrosis - an agenda for the next ten years. *Arch Pediatr*. 2020 Feb;27 Suppl 1:eS45-eS47
- Davies G et al. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):499-502.



MUTAZIONI STOP, IN CORSA VERSO LA CURA

Attuali conoscenze e nuove molecole in studio per superare il segnale di arresto

Luis J. V. Galletta

Ricercatore Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) e professore associato Università degli Studi di Napoli "Federico II"

L'avvento dei modulatori di CFTR, correttori e potenziatori, ha dimostrato la possibilità di correggere il difetto di base nei pazienti con fibrosi cistica (FC) usando un approccio farmacologico. I modulatori, attraverso il **legame diretto con la proteina CFTR**, ne migliorano la stabilità e funzione, annullando almeno in parte i problemi causati da un gran numero di mutazioni. In particolare, i correttori quali lumacaftor, tezacaftor ed elexacaftor sono stati sviluppati per **ovviare all'instabilità** della proteina CFTR causata dalla mutazione F508del, aumentando la quantità di proteina che raggiunge la membrana della cellula. Al contrario i potenziatori, come ivacaftor (principio attivo del farmaco Kalydeco), sono in grado di **aumentare l'attività** di CFTR quando questa è già sulla membrana cellulare ma risulta compromessa da altri tipi di mutazioni (G551D, G1349D, G178R, R117H, E193K, A455E e molte altre).

I farmaci correttori e potenziatori oggi disponibili sono efficaci su mutazioni CFTR che presentano un meccanismo diverso dalle stop

La ricerca di laboratorio e, in seguito, i test clinici hanno dimostrato che è possibile **combinare potenziatori e correttori** per avere un effetto migliore, soprattutto sulla mutazione F508del, che arreca difetti multipli a carico della proteina CFTR. Infatti, il primo farmaco

provato su pazienti con F508del è stato l'Orkambi, che comprende il correttore lumacaftor e il potenziatore ivacaftor. Successivamente è stato sviluppato il Kaftrio, prodotto dalla combinazione di due correttori (tezacaftor ed elexacaftor) e un potenziatore (ivacaftor). L'importanza del Kaftrio è data dalla sua particolare **efficacia clinica** anche su pazienti con una sola copia della mutazione F508del. Come dimostrato anche dagli studi clinici effettuati per le mutazioni sensibili al potenziatore ivacaftor, non è necessario che un paziente abbia tutte e due le mutazioni sensibili a

un particolare trattamento, purché il trattamento sia molto efficace su una delle due.

Purtroppo un numero significativo di pazienti FC non può beneficiare dei correttori e potenziatori, attualmente a disposizione, perché hanno mutazioni il cui **meccanismo d'azione è insensibile** a tali farmaci.

Il problema delle mutazioni stop

Prima di affrontare la problematica della correzione farmacologica delle mutazioni stop, dette anche mutazioni nonsense in quanto producono una proteina tronca e quindi poco o per niente attiva, dobbiamo capire come queste funzionano. La proteina CFTR può essere immaginata come una lunga collana composta da **1480 perline**, i cosiddetti amminoacidi. Quando parliamo della mutazione più nota, cioè F508del, vuol dire che stiamo considerando una proteina CFTR in cui la perline corrispondente alla posizione 508 (l'amminoacido fenilalanina) è assente. Nel caso della mutazione N1303K, la perline in posizione 1303 è sostituita da una perline di altro "colore", più precisamente al posto dell'amminoacido asparagina (simbolo N) c'è la lisina (K).

Le mutazioni stop sono molto più distruttive perché **producono una proteina CFTR tronca**. Per spiegare il meccanismo con cui agiscono queste mutazioni dobbiamo anche capire come le proteine cellulari, compresa CFTR, sono generate. Il DNA nel nucleo cellulare contiene le informazioni per produrre gran parte delle proteine usate dalle cellule. Per trasferire le informazioni, il DNA deve essere trascritto in RNA messaggero (mRNA) che poi fuoriesce dal nucleo. All'interno dell'mRNA è presente una sequenza di codici che indicano quali particolari amminoacidi devono essere di-

Le mutazioni stop producono una proteina CFTR tronca e non funzionante

sposti in fila durante la sintesi di una proteina. Verso la fine di ciascun mRNA c'è un **segnale di stop**, che indica che nessun altro amminoacido deve essere aggiunto (Figura 1A).

Le mutazioni stop sono alterazioni della sequenza del DNA, e quindi dell'mRNA, in cui viene introdotto un segnale di stop precoce (Figura 1B).

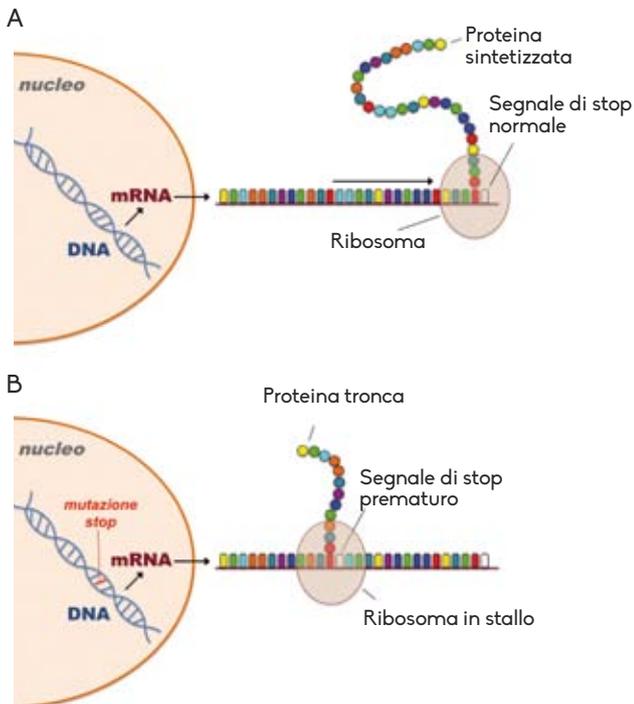


Figura 1. Effetto delle mutazioni stop sulla sintesi proteica. (A) L'informazione genetica presente nel DNA, disposta sotto forma di sequenza di codici, viene "trascritta" nell'RNA messaggero (mRNA) che fuoriesce dal nucleo della cellula per raggiungere il citoplasma, dove specifici organelli, i ribosomi, effettuano la "traduzione". Il ribosoma scorrendo sull'mRNA legge la sequenza di codici, aggiungendo in base a ogni codice il corrispondente amminoacido, effettuando così la sintesi della proteina. Alla fine dell'mRNA è presente un segnale di stop che comunica al ribosoma che la sintesi proteica è stata completata. (B) Le mutazioni stop presenti nel DNA introducono un segnale di stop prematuro. Il ribosoma inizia la sintesi della proteina ma si ferma in corrispondenza del segnale di stop anomalo producendo una proteina tronca.

Esistono diversi tipi di mutazioni stop a carico del gene CFTR. Dalla banca dati CFTR2, che raccoglie l'incidenza di tutte le mutazioni di CFTR diffuse a livello internazionale, emerge che la mutazione stop più frequente è la G542X, seguita dalla W1282X.

In base alla posizione del segnale di stop si può avere una proteina più o meno tronca e quindi più o meno funzionante

La **posizione del segnale di arresto** è importante e ha delle implicazioni dal punto di vista terapeutico che vedremo più avanti. Per dare un'idea, nella mutazione G542X il segnale di stop anomalo è in posizione 542 per cui la sin-

tesi di CFTR si arresta prematuramente a circa un terzo della sua lunghezza normale. Ciò determina la produzione di una **proteina tronca assolutamente priva di funzione** e incapace di rispondere a correttori e potenziatori. Al contrario, nella mutazione W1282X lo stop avviene più tardivamente, quasi verso la fine della proteina, e consente la sintesi di quasi il 90% della proteina CFTR completa.

C'è da aggiungere che le mutazioni stop provocano anche un altro problema non trascurabile: il fenomeno del **nonsense-mediated RNA decay (NMD)**, che possiamo tradurre come "degradazione mediata da RNA nonsense". Questo è un meccanismo con il quale le cellule si "accorgono" della presenza di un mRNA anomalo, contenente una mutazione stop, determinandone la degradazione.

Le cellule sono in grado di riconoscere e distruggere mRNA contenenti mutazioni stop

Correzione farmacologica delle mutazioni stop

Alcuni anni fa è stato dimostrato, attraverso uno studio *in vitro* su cellule coltivate in laboratorio, che l'effetto delle mutazioni stop può essere corretto da farmaci chiamati **agenti readthrough** (termine traducibile con "leggere dall'inizio alla fine"). Questi agiscono facendo sì che il segnale di stop anomalo, introdotto da queste mutazioni, venga ignorato permettendo così la **lettura completa dell'RNA messaggero** e quindi la sintesi completa della proteina CFTR (Figura 2).

I farmaci **readthrough** permettono alla cellula di ignorare il segnale di stop nella produzione di una proteina

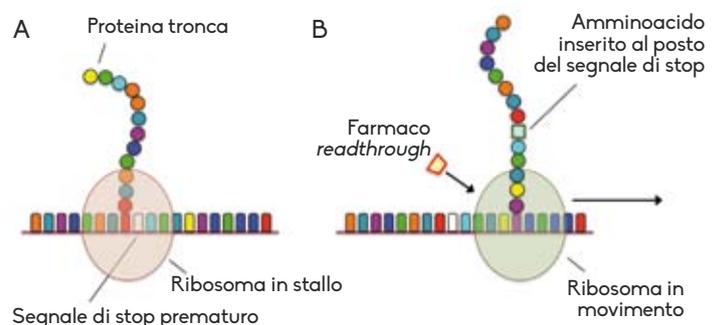


Figura 2. Meccanismo d'azione dei farmaci readthrough.

(A) In corrispondenza della mutazione stop il ribosoma rimane in una situazione di stallo non potendo continuare la sintesi della proteina. (B) I farmaci **readthrough** interagiscono con i ribosomi costringendoli a ignorare il segnale di stop anomalo. Il ribosoma pertanto aggiunge un amminoacido in corrispondenza del segnale di stop permettendo in questo modo lo scorrimento alla posizione successiva dell'mRNA e quindi ripristinando il processo di sintesi della proteina.

Nel primo studio scientifico su questo tipo di correzione, pubblicato nel 1996, i farmaci *readthrough* erano rappresentati dalla gentamicina e da G418, composti appartenenti alla **famiglia degli amminoglicosidi** (1). Le cellule

Gli agenti *readthrough* hanno mostrato di indurre la sintesi della proteina completa, *in vitro* su cellule FC con mutazioni stop

FC con la mutazione G542X, trattate con gentamicina o con G418 per un numero sufficiente di ore, mostravano di **produrre una proteina CFTR completa**. Il meccanismo d'azione degli amminoglicosidi è probabilmente basato sull'interazione di tali composti con i ribosomi, gli organelli cellulari dove avvengono i processi di traduzione del messaggio contenuto negli RNA e la sintesi della proteine.

Bisogna però considerare due aspetti. Innanzitutto l'**efficacia** di tali composti era **relativamente scarsa**. Inoltre, la concentrazione alla quale questi composti agivano sulla mutazione stop era molto elevata e quindi non utilizzabile su pazienti perché **sicuramente tossica**. Va detto che la gentamicina è un antibiotico comunemente usato nell'uomo ma la sua attività quale agente *readthrough* richiederebbe dosaggi che sarebbero nocivi, soprattutto sulla funzione uditiva e renale. Nonostante questi aspetti negativi, i risultati ottenuti con gentamicina e G418 costituivano un'importante evidenza a favore della **correzione farmacologica** delle mutazioni stop, possibilmente attraverso la scoperta di nuovi agenti *readthrough* privi di effetti tossici.

Ataluren è stato il primo farmaco a essere testato su pazienti con mutazioni stop

Negli anni successivi la ricerca si è quindi rivolta verso la scoperta di nuovi agenti farmacologici per le mutazioni stop. Nel 2007, la società farmaceutica PTC

Therapeutics ha pubblicato la scoperta del composto PTC124, successivamente chiamato **Ataluren**, un composto con struttura chimica diversa dagli amminoglicosidi, che sembrava essere in grado di correggere le mutazioni stop su cellule coltivate senza peraltro mostrare particolare tossicità (2). Bisogna però notare che, in alcuni studi indipendenti, l'attività di Ataluren non è stata confermata tanto che alcuni ricercatori hanno messo in discussione la reale efficacia di Ataluren quale agente *readthrough* (3).

Nonostante questi dubbi, Ataluren è stato valutato in una serie di **studi clinici su pazienti FC** con mutazioni stop. In un primo studio, condot-

to su un gran numero di pazienti, il trattamento con Ataluren **non ha dato i risultati sperati**. Tuttavia è stato osservato un lieve effetto, non significativo dal punto di vista statistico, che poteva far comunque sperare. Per spiegare il risultato negativo è stato ipotizzato che l'efficacia del farmaco potesse essere stata inficiata dagli effetti confondenti della tobramicina assunta da alcuni pazienti coinvolti nello studio. La tobramicina è un antibiotico appartenente alla stessa classe della gentamicina (gli amminoglicosidi), quindi con un possibile legame ai ribosomi. Per questo aspetto si è ipotizzato un effetto confondente esercitato dall'antibiotico sui risultati dello studio clinico con Ataluren. Lo studio con Ataluren è stato quindi ripetuto escludendo pazienti con assunzione di tobramicina. Nonostante questo nuovo criterio di reclutamento dei pazienti, anche il secondo studio clinico non ha avuto successo.

La ricerca di altri agenti *readthrough* è continuata successivamente percorrendo altre strade. In particolare, un gruppo di ricercatori americani ha esplorato la possibilità di trovare analoghi di gentamicina e G418 dotati di minore tossicità. Nel 2014, uno studio ha dimostrato la capacità di nuovi amminoglicosidi, in particolare il composto chiamato NB124, di **correggere la mutazione G542X** anche in cellule epiteliali bronchiali di pazienti FC (4). L'effetto è risultato **relativamente modesto** ma statisticamente significativo. Visti i risultati promettenti, NB124 è stato preso in licenza dalla società farmaceutica Eloxx Pharmaceuticals, ribattezzandolo ELX-02, per valutarlo in studi clinici su pazienti FC.

Studi *in vitro* con ELX-02 mostrano una correzione della mutazione G542X

In studi clinici di fase 1, in cui non si valuta l'efficacia ma solo i meccanismi di assimilazione, distribuzione ed escrezione del farmaco nonché l'assenza di effetti tossici, **ELX-02** ha mostrato un profilo accettabile (5). Sono quindi in corso studi clinici di fase 2 per valutare l'effettiva efficacia correttiva sulle mutazioni stop di ELX-02 da solo ma anche in **combinazione con il potenziatore ivacaftor**. Ivacaftor viene aggiunto per potenziare il funzionamento della proteina una volta che per effetto di ELX-02 è stata prodotta ed è arrivata a posizionarsi sulla membrana.

ELX-02 è oggetto di studi clinici di fase 2, sia da solo che in combinazione con il potenziatore ivacaftor

I risultati di tali studi saranno disponibili all'inizio della seconda metà del 2022.

Prospettive future

Nuovi agenti *readthrough* in fase di studio sono gli ossadiazoli

In attesa dei risultati degli studi clinici con ELX-02, la ricerca sulle mutazioni stop prosegue con l'identificazione di altri agenti *readthrough* quali gli **ossadiazoli** (6), piccole molecole chimiche a forma di anello, oggetto degli studi del gruppo della prof.ssa Lentini dell'Università di Palermo, finanziati da FFC Ricerca.

Le prospettive per le mutazioni stop prevedono un approccio basato su **combinazioni di farmaci**, commisurati sul tipo di mutazione, in modo da ottenere una maggiore efficacia delle molecole. Per esempio, per G542X sarà sicuramente necessario il trattamento con un agente *readthrough* come ELX-02 ma è ipotizzabile anche l'inclusione di un inibitore di NMD per

impedire la degradazione dell'mRNA anomalo aumentandone la quantità a disposizione del farmaco.

Per W1282X, poiché la proteina CFTR è quasi del tutto sintetizzata, è invece possibile immaginare un trattamento in cui l'agente *readthrough* non sia strettamente richiesto.

Recenti studi *in vitro* hanno infatti mostrato la possibilità di ottenere un **buon recupero funzionale** combinando un inibitore di NMD con una coppia di correttori (7).

Sono pertanto necessari ulteriori studi, per trovare sia nuovi agenti *readthrough* e inibitori di NMD, sia per identificare la migliore combinazione di farmaci per ciascuna delle mutazioni stop.

Non tutte le mutazioni stop saranno trattabili con lo stesso farmaco o la stessa associazione di farmaci: la posizione del segnale di stop ha implicazioni terapeutiche importanti

Nota Redazionale

Elenco delle più frequenti mutazioni stop nei pazienti italiani (frequenza superiore allo 0,1%). Nella colonna centrale, il numero dei pazienti con almeno una mutazione stop (1133); in quella di destra, la percentuale rispetto al totale dei pazienti iscritti nel Registro Italiano Fibrosi Cistica 2018 (5489).

58 pazienti hanno una doppia mutazione stop (omozigoti per mutazione stop).

Mutazione Stop	N	%
G542X	497	9,1
W1282X	201	3,7
R1162X	122	2,2
R553X	122	2,2
R1158X	53	1
E585X	48	0,9
S1455X	21	0,4
E831X	16	0,3
Q1476X	11	0,2
R709X	9	0,2
Q220X	9	0,2
L732X	8	0,1
Y849X	8	0,1
R785X	8	0,1

Fonte: Report 2017-2018 del RIFC

Riferimenti bibliografici

- Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med* 2:467-469, 1996
- Welch EM et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 447:87-91, 2007
- Zomer-van Ommen DD et al. Limited premature termination codon suppression by read-through agents in cystic fibrosis intestinal organoids. *J Cyst Fibros* 15:158-162, 2016
- Xue X, Mutyam V et al. Synthetic aminoglycosides efficiently suppress cystic fibrosis transmembrane conductance regulator nonsense mutations and are enhanced by ivacaftor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 50:805-816, 2014
- Leubitz A, Frydman-Marom A, Sharpe N, van Duzer J, Campbell KCM, Vanhoutte F. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single ascending doses of ELX-02, a potential treatment for genetic disorders caused by nonsense mutations, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 8:984-994, 2019
- Pibiri I, Lentini L, Tutone M, Melfi R, Pace A, Di Leonardo A. Exploring the readthrough of nonsense mutations by non-acidic Ataluren analogues selected by ligand-based virtual screening. *Eur J Med Chem* 122:429-435, 2016
- Venturini A, Borrelli A, Musante I, Scudieri P, Capurro V, Renda M, Pedemonte N, Galiotta LJV. Comprehensive analysis of combinatorial pharmacological treatments to correct nonsense mutations in the CFTR Gene. *Int J Mol Sci* 22:11972, 2021



MOLECOLE CHE FANNO LA DIFFERENZA

Molecole candidate a diventare farmaci per il trattamento delle mutazioni stop

Laura Lentini

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

La scoperta di nuovi approcci terapeutici e nuovi farmaci rivolti alla cura del difetto di base, come i **modulatori della proteina CFTR difettosa**, ha rappresentato un'importante tappa nella cura della fibrosi cistica. Tuttavia una discreta quota di persone con FC presenta mutazioni con difetti di funzionamento ancora **"orfani" di un trattamento mirato e specifico**. Tra queste mutazioni vi sono quelle chiamate "stop", classificate come mutazioni di classe 1, cioè mutazioni che hanno per effetto la mancata sintesi della proteina CFTR.

In Italia, le persone con mutazioni stop nel gene CFTR sono circa il 20% dei malati

I pazienti italiani con almeno una mutazione stop nel genotipo rappresentano circa il 20% del totale degli iscritti nel Registro-malattia (1133 su 5489, dati RIFC - Registro Italiano FC, Report 2018).

Dal punto di vista biologico, le mutazioni stop sono **piccoli cambiamenti nel DNA di un gene**, che portano alla formazione di segnali (codoni) di stop prematuri (PTC: *premature stop codon*). Tali cambiamenti si riflettono sull'RNA messaggero (o mRNA), la molecola che ha il compito di trasferire l'informazione presente nel DNA agli apparati e molecole (come il tRNA) responsabili della "costruzione" della proteina. L'interruzione della sintesi proteica può avvenire in una posizione più o meno precoce e porta alla produzione di una proteina tronca, poco o per niente funzionante.

Al di fuori della fibrosi cistica, le mutazioni stop rappresentano circa il 10-15% dei difetti riscontrati in geni responsabili di altre malattie genetiche rare, tra cui anche **alcune forme ereditarie di cancro**.

Questo tipo di difetto, prima considerato di "nicchia", oggi rappresenta un bersaglio terapeutico molto importante. Per tale motivo sempre più ricercatori a livello mondiale hanno focalizzato la

loro attenzione sulla ricerca di una soluzione per le mutazioni stop.

Ataluren, un farmaco apripista

In fibrosi cistica, fino a pochi anni fa non esisteva una strategia terapeutica specifica per le mutazioni stop. Nel 2007, Ellen Welch pubblica sulla prestigiosa rivista Nature uno studio in cui viene presentata per la prima volta una molecola che consente alla cellula di **superare il segnale di stop** dovuto a una mutazione nel gene CFTR e permettere così la produzione di una proteina intera. Questa molecola, conosciuta all'inizio con la sigla PTC124, ha poi preso il nome di Ataluren ed è entrata in commercio come Translarna. PTC124 è stata la prima a mostrare una particolare attività definita di **readthrough**, in inglese "leggere attraverso" e traducibile in italiano con "capacità di leggere dall'inizio alla fine". Questa attività consiste appunto nel superamento dei codoni di arresto introdotti nell'mRNA a causa di una mutazione.

L'attività **readthrough** permette di superare un segnale di stop prematuro portando alla sintesi di una proteina di lunghezza normale

Ataluren è una piccola molecola organica eterociclica contenente atomi diversi dal carbonio, essenzialmente un ossigeno e due atomi di azoto. È stata individuata attraverso uno studio che ha preso in esame migliaia di molecole (circa 800.000) al fine di individuarne alcune che possedessero l'attività di **readthrough**. I risultati ottenuti *in vitro* e su modelli animali di **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)**, una malattia genetica caratterizzata dalla presenza di mutazioni stop che interrompono la sintesi di una particolare proteina muscolare, hanno condotto alla sperimentazione clinica su pazienti con DMD e con FC. Nei pazienti DMD, Ataluren è risultato

Ataluren nella sperimentazione clinica in soggetti FC con mutazioni stop non ha prodotto miglioramenti significativi

essere efficace nel migliorare le prestazioni muscolari e la prognosi della malattia e viene oggi prescritto come farmaco. Anche nel caso dei malati FC gli studi preclinici erano risultati promettenti, ma nello studio clinico conclusivo di fase 3 (2015) non si è rilevato

un miglioramento significativo della funzione polmonare o una diminuzione sufficiente delle riacutizzazioni. Sulla base di queste indicazioni gli studi clinici di Ataluren per pazienti FC **sono stati interrotti nel 2017.**

La ricerca nei confronti delle mutazioni stop non si è fermata e negli ultimi anni diversi gruppi di ricerca a livello mondiale hanno focalizzato i loro studi sulla scoperta di molecole attive contro questo tipo di mutazioni.

Attualmente, un aminoglicoside di natura sintetica chiamato **ELX-02** è in fase 2 di sperimentazione clinica (NCT04135495) e sembra dare dei risultati incoraggianti (1).

Inoltre, in una parte dello studio si prevede la combinazione della molecola ELX-02 con il potenziatore ivacaftor. È ipotizzabile che tale scelta sia stata dettata dal tentativo di **incrementare la capacità di recupero** della molecola potenziando l'attività della proteina anche se non

perfettamente funzionante.

I risultati di tali studi saranno probabilmente disponibili all'inizio della seconda metà del 2022.

Altre vie per superare il segnale di stop

Oggi, nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata, diversi sono gli studi che stanno puntando al recupero dei difetti causati dalle mutazioni stop. Tra questi risulta interessante una recente ricerca, condotta dal gruppo di Fabrice Lejeune all'Università di Lille (Francia) su **estratti del fungo *Lepista inversa***, che ha portato all'identificazione di una molecola già nota con il nome di DAP (2,6 diaminopurina). DAP mostra un'elevata efficienza di *readthrough* sui codoni di stop prematuri. Gli autori hanno anche identificato il bersaglio biologico di questa molecola e questo può aprire la strada a nuove prospettive di studio (2).

Un altro studio interessante si basa invece sull'uso di tRNA (RNA transfer), un tipo di RNA che

collabora alla formazione delle proteine, bloccandone la sintesi in presenza di segnali di stop sull'mRNA. Si è visto che **ingegnerizzando i tRNA**, cioè modificandoli opportunamente con tecniche di ingegneria genetica, è possibile che riconoscano un codone di stop sull'mRNA come se fosse un'informazione normale, permettendo così la continuazione della sintesi proteica. Gli autori di questo lavoro hanno mostrato la capacità di questi ACE-tRNA (*Anticodon Engineered transfer RNAs*) di far produrre una proteina CFTR normale in cellule con la mutazione G542X e in cellule con la mutazione W1282X (3).

La molecola di RNA sta diventando sempre più una grande protagonista nell'ambito delle cure personalizzate, grazie alla sua versatilità e soprattutto al fatto che permette un'invasività minore rispetto a interventi che coinvolgono il DNA. Da questo punto di vista è particolarmente interessante il rationale dell'approccio di correzione mediante **l'editing dell'RNA messaggero** con il sistema REPAIR (*RNA Editing for Programmable A to I Replacement*). Si tratta di una metodica sviluppata negli USA che sfrutta la famosa **forbice molecolare CRISPR** in combinazione con l'enzima Cas13b e la proteina ADAR2. Questa nuova tecnologia permette la modifica specifica del segnale di stop nell'RNA messaggero difettoso e la possibilità che il processo di traduzione vada avanti, producendo una proteina CFTR intera. Attualmente il gruppo del prof. Di Leonardo del Dipartimento STEBICEF dell'Università di Palermo sta portando avanti un progetto finanziato da FFC Ricerca in questo campo, con risultati interessanti (FFC#5/2018 e FFC#5/2021).

Infine, uno studio che vede sempre coinvolto l'mRNA è quello sulla **veicolazione diretta per nebulizzazione** di un preparato chiamato MRT5005, ovvero un RNA messaggero codificante per la proteina CFTR che potrebbe raggiungere le cellule bronchiali e produrre una proteina normale. Lo studio clinico di fase 2 (NCT03375047) condotto su 40 partecipanti con età superiore ai 18 anni si è concluso a dicembre 2021 e i risultati non sono ancora disponibili.

Con l'ingegneria genetica è possibile far passare un codone di stop come se fosse un'informazione normale

I risultati preliminari dello studio clinico di fase 2 con ELX-02 saranno disponibili verosimilmente a luglio 2022

Un nuovo approccio di editing per la correzione del segnale di stop prevede l'uso del sistema REPAIR che sfrutta la tecnologia CRISPR

La ricerca promossa da FFC Ricerca per nuovi farmaci contro le mutazioni stop

Ataluren è stato usato come modello per disegnare e sintetizzare in laboratorio molecole dotate di maggiore efficacia

Per quanto concerne il lavoro del nostro gruppo di ricerca presso il Dipartimento STEBICEF dell'Università degli Studi di Palermo, grazie ai contributi della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC#2/2011; FFC#1/2014; FFC#3/2017 e FFC#6/2020), in questi anni abbiamo potuto lavorare su diversi progetti centrati sulla ricerca di molecole affini ad Ataluren ma con **proprietà migliori**, cioè con attività maggiore e/o minore tossicità.

Nella ricerca di analoghi di questo farmaco, ci siamo dapprima serviti di metodi "computazionali", ossia di sistemi di calcolo che permettessero di costruire un **modello farmacoforico** (Figura 1), cioè una molecola disegnata appositamente con composizione e struttura affini ad Ataluren.

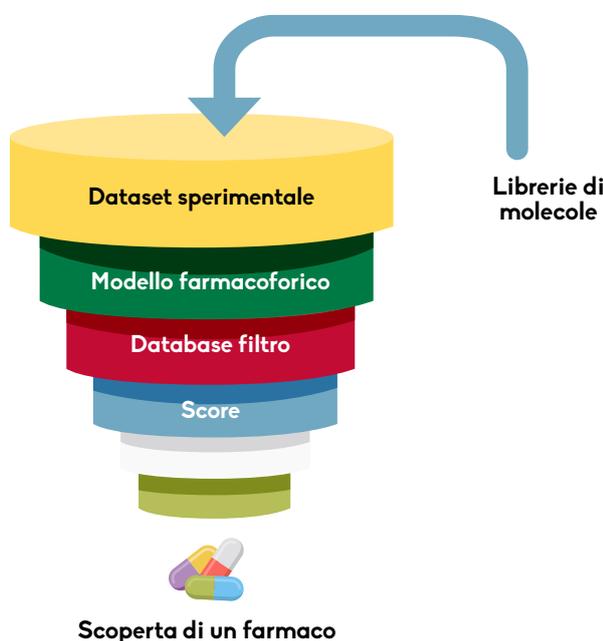


Figura 1. Modello del processo di ricerca di molecole affini ad Ataluren ma con migliori proprietà.

Per farlo, siamo partiti da librerie (grandi collezioni) di molecole, sia pubbliche sia disponibili nei nostri laboratori, che sono state studiate mediante specifici software per valutare le **potenziali proprietà e caratteristiche chimiche, fisiche e farmacologiche** (*dataset* sperimentale). Le strutture sono state poi filtrate sulla base del modello farmacoforico rappresenta-

tivo di Ataluren e selezionate per individuare quelle con proprietà migliori (filtro). Infine le molecole con i "punteggi" più elevati (*score*) sono state scelte per la **sintesi chimica**.

Il miglioramento del modello sperimentale è frutto di un'analisi iterativa, che consiste nella ripetizione ciclica di tutto il processo e nella valutazione sperimentale dell'attività di *readthrough* dapprima su sistemi modello contenenti geni con mutazioni stop (non CFTR), poi in sistemi più vicini alla realtà come le **cellule epiteliali provenienti da pazienti con FC**. I risultati della valutazione, sia positivi sia negativi, vengono inseriti nel sistema di calcolo per delineare sempre più le caratteristiche strutturali di molecole attive, scartare quelle di molecole non attive e così affinare il modello. Alla fine del processo si ottengono "strutture ottimizzate", assieme a un gran numero di dati e di potenziali farmaci.

Con questo metodo, abbiamo identificato una serie di **molecole definite TRIDs** (*Translational Readthrough Inducing Drugs*), che hanno un'azione simile ad Ataluren ma proprietà migliorate in termini di efficacia nel recupero della proteina CFTR mutata e minore tossicità *in vitro* su cellule epiteliali bronchiali FC con mutazioni G542X e W1282X (Figura 2). Tra le molecole individuate, **le tre più promettenti** sono state studiate anche in altri tipi di sistemi modello di malattie genetiche caratterizzate da mutazioni stop in specifici geni, dimostrando la loro efficacia (4, 5).

Complessivamente i risultati di queste ricerche, pubblicati in riviste internazionali, hanno risvegliato l'interesse da parte delle **case farmaceutiche**, al punto che nell'ottobre 2021 è stata concessa la licenza di un nostro brevetto a un'azienda americana che seguirà lo sviluppo del farmaco. Questo è un passaggio importante in quanto permetterà l'avanzamento della **sperimentazione preclinica**. Qualora questa fornisse dati di successo, sarebbe possibile per i nostri composti avanzare verso la successiva sperimentazione clinica.

Le molecole TRIDS si sono dimostrate efficaci nel recuperare CFTR con mutazione stop *in vitro* su cellule epiteliali bronchiali FC

Il brevetto sulle tre molecole più promettenti è stato concesso in licenza a un'azienda americana per lo sviluppo preclinico

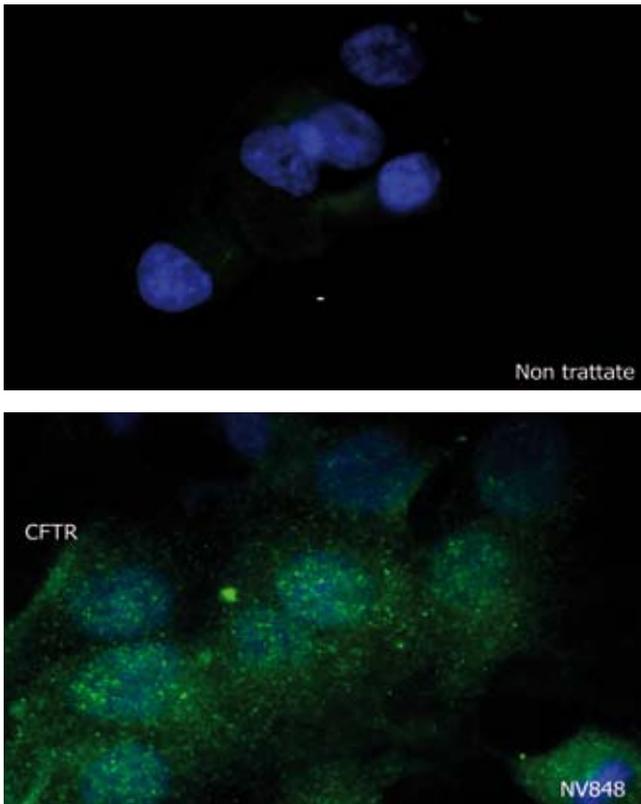


Figura 2. Cellule epiteliali bronchiali FC con mutazione stop W1282X su CFTR prima e dopo il trattamento con NV848.

Sopra sono rappresentate le cellule prima del trattamento, sotto dopo il trattamento con una particolare molecola TRID chiamata NV848. In verde si può osservare la presenza della proteina CFTR sulla membrana cellulare. La particolare abbondanza di CFTR nella figura sotto indica l'efficacia dell'azione di NV848. Le immagini sono state scattate al microscopio a fluorescenza.

I più recenti studi sulle molecole TRIDs

Gli studi attuali valutano l'effetto del metabolismo epatico sulle molecole TRIDs

Attualmente il nostro lavoro è centrato sulla valutazione della **stabilità metabolica** di queste tre molecole, cioè nel verificare se le reazioni chimiche

che avvengono normalmente nel nostro organismo a livello del fegato (metabolismo epatico) possono "distruggere" la molecola prima ancora che questa entri in circolo. Per fare ciò stiamo usando un sistema che fa uso di

minuscoli microsomi, ovvero piccolissime parti di fegato che mantengono le proprietà dell'organo stesso. Nel nostro caso specifico usiamo microsomi derivati da cinquanta diversi fegati umani per "mimare" l'attività di questo organo nei confronti di un farmaco **in un campione rappresentativo** della popolazione umana. Non tutti gli individui metabolizzano i farmaci nello stesso identico modo e avere una certa variabilità nei campioni permette di apprezzare ancora di più l'effetto esercitato dalle reazioni chimiche epatiche sulla molecola in questione.

Inoltre stiamo valutando l'effetto delle molecole sui codoni di stop normalmente presenti alla fine dell'mRNA per essere certi che **non interferiscano** con il normale processo di produzione della proteina CFTR. Prendiamo in considerazione anche sistemi modello avanzati per lo studio dell'espressione e funzionalità proteica, quali gli **organoidi intestinali** derivati da pazienti FC che rappresentano un sistema molto vicino alla realtà del paziente e un valido modello predittivo dell'efficacia clinica.

Infine, grazie alla possibilità di lavorare attraverso approcci computazionali con i ricercatori chimici farmaceutici del nostro gruppo, stiamo studiando i **possibili bersagli cellulari** delle nostre molecole. Tale informazione è fondamentale per comprendere al meglio il funzionamento dei composti, perfezionarne l'attività, migliorarne la *performance* e soprattutto minimizzare gli effetti collaterali. I nostri studi proseguono anche grazie al prezioso aiuto di giovani ricercatori che si spendono ogni giorno con grande entusiasmo e sono le colonne portanti del nostro lavoro, con l'obiettivo di **raggiungere il traguardo** quanto prima.

Identificare i bersagli cellulari delle TRIDs permetterà di migliorare la loro efficacia e minimizzare gli effetti collaterali

Riferimenti bibliografici

1. Kerem E. ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation-related genetic disease, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 29:12, 1347-1354
2. Trzaska C et al 2,6-Diaminopurine as a highly potent corrector of UGA nonsense mutations. *Nat Commun* 11, 1509 (2020)
3. Lueck JD et al. Engineered transfer RNAs for suppression of premature termination codons. *Nat Commun* 10, 822 (2019)
4. Pibiri I, Melfi R, Tutone M, Di Leonardo A, Pace A, Lentini L. Targeting Nonsense: Optimization of 1,2,4-Oxadiazole TRIDs to Rescue CFTR Expression and Functionality in Cystic Fibrosis Cell Model Systems. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6420
5. Bezzeri V, Lentini L, Api M, et al. Novel Translational Read-through-Inducing Drugs as a Therapeutic Option for Shwachman-Diamond Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(4):886



CAMBIAMENTI CLIMATICI, INQUINAMENTO ATMOSFERICO ED EFFETTI SULLA SALUTE

Prendersi cura del pianeta per il bene della nostra salute

Paola Michelozzi

Direttore UOC Epidemiologia Ambientale, Occupazionale e Registro Tumori di Roma

I cambiamenti climatici rappresentano una minaccia per la vita dell'uomo e dell'intero pianeta. In particolare influiscono sulla salute attraverso meccanismi diretti e indiretti che possono **aggravare patologie di varia natura**, comprese quelle cardiovascolari e respiratorie, e aumentare la vulnerabilità a fattori di rischio in soggetti predisposti.

Cambiamenti climatici, inquinamento atmosferico e salute dell'uomo sono **strettamente interconnessi**. L'inquinamento atmosferico è causa del riscaldamento globale e allo stesso tempo i cambiamenti climatici peggiorano la qualità dell'aria sia a causa di un maggior consumo di energia per la climatizzazione delle abitazioni, sia aumentando la frequenza e l'intensità degli incendi e quindi le emissioni di particolato (cioè delle particelle presenti in atmosfera). La meteorologia influenza inoltre il trasporto e la dispersione degli inquinanti, così come la loro trasformazione chimica, intensificando la formazione di inquinanti secondari (es. ozono),

Gli effetti del cambiamento climatico sull'uomo e la ricerca delle cause

anch'essi associati a effetti avversi sulla salute.



Figura 1. Il cambiamento climatico è una delle più grandi sfide del nostro tempo.

È importante conoscere questi concetti per **aumentare la consapevolezza** sul rischio associato ai fattori di rischio ambientali e adottare corretti comportamenti per affrontarli e proteggersi. Ciò vale sicuramente per tutti e, in maniera particolare, per le persone più suscettibili, come quelle con fibrosi cistica.

Accanto a ciò è sicuramente necessaria una **risposta da parte delle istituzioni**, con politiche mirate in diversi settori come quello dei trasporti e quello energetico, per ridurre sia le emissioni inquinanti in atmosfera, causa dei cambiamenti climatici, sia per migliorare la qualità dell'aria nelle nostre città.

Gli effetti del cambiamento climatico sull'uomo e la ricerca delle cause

Secondo i rapporti dell'IPCC (*Intergovernmental Panel on Climate Change*) non esistono più dubbi sul legame tra le emissioni di **gas serra di origine antropica** (cioè relative all'attività dell'uomo) e i cambiamenti del clima in atto (1). Nel Sud Europa, Italia inclusa, i cambiamenti climatici stanno causando un aumento degli eventi meteorologici estremi come ondate di calore, piogge intense e allagamenti costieri; inoltre promuovono la diffusione di nuove specie di vettori di malattia (zanzare, zecche, animali trasportati in zone diverse dal loro habitat naturale). I cambiamenti climatici hanno poi effetti sulla qualità dell'aria, in particolare sull'ozono estivo e sul rischio di incendi aggravato dalla siccità. Solo nel 2019, si stima che in Europa si siano verificati 108 mila decessi attribuibili al caldo nella popolazione di

L'Italia è un'area particolarmente vulnerabile agli eventi estremi, come ondate di calore, piogge intense e periodi di siccità

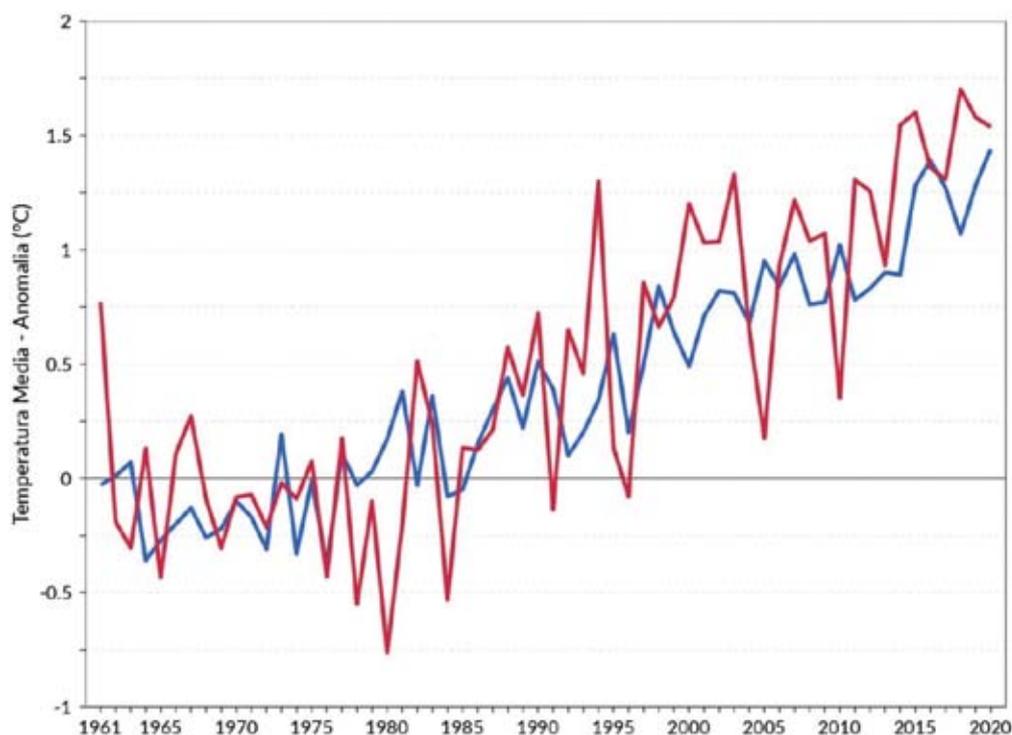


Figura 2. Andamento della temperatura media in Italia.

L'aumento della temperatura media registrato in Italia negli ultimi trenta anni è stato quasi sempre superiore a quello medio globale sulla terraferma. I dieci anni più caldi della serie si sono verificati tutti dopo il 2005. Il 2020 è stato il 44esimo anno consecutivo in cui le temperature medie globali (terraferma e oceani) hanno presentato valori superiori alla media del XX° secolo.

(Fonte ed elaborazione: ISPRA 2020, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale)

65+ anni, una delle stime maggiori registrate a livello internazionale (2).

Se guardiamo all'andamento delle temperature estive nel nostro Paese (Figura 2), vediamo il loro preoccupante e costante aumento, associato a un prolungamento dei periodi di siccità (3, 4).

Descritti gli effetti del cambiamento climatico, molti studi ne hanno cercato le cause. Le attività antropiche, come il riscaldamento in inverno, la produzione di energia, l'agricoltura e i trasporti, sono una causa importante dei cambiamenti climatici

Le attività dell'uomo alimentano l'effetto serra e il riscaldamento globale

poiché sono associate a emissioni di gas a effetto serra.

L'effetto serra è un fenomeno naturale, di per sé non negativo, che ha permesso finora alla Terra di avere una temperatura adatta alla vita dell'uomo. Infatti, i gas "serra" (tra i quali CO₂, metano e ozono) da un lato favoriscono la riflessione verso terra dei raggi solari, dall'altro trattengono parte del calore che così viene distribuito sulla superficie terrestre, mitigandone il clima. Purtroppo i **gas inquinanti** (in particolare CO₂) hanno provocato l'alterazione di questo equilibrio perché **trattengono troppo calore**.

Le emissioni inquinanti sono prodotte soprattutto dai Paesi a reddito più alto, ma i loro impatti sono disuguali: maggiori nei Paesi

più poveri, che sono i meno responsabili delle emissioni ma i più vulnerabili a causa di minori capacità di adattamento dei sistemi sanitari, delle infrastrutture e della popolazione.

Le attività antropiche sono responsabili dell'**inquinamento atmosferico delle nostre città**, formato soprattutto da polveri e gas (come ossidi di azoto, ossidi di zolfo, idrocarburi policiclici aromatici, composti organici volatili).

Queste polveri, dette **particolato** (o PM, *Particulate Matter*), possono avere varie dimensioni, anche molto piccole e capaci di **penetrare maggiormente il tratto respiratorio**. Il PM₁₀ è il particolato con diametro inferiore a 10 micrometri (µm) che può essere inalato e penetrare nel tratto superiore dell'apparato respiratorio, dal naso alla laringe. Con il termine PM_{2,5} si intende invece il particolato più fine, con diametro inferiore a 2,5 µm, in grado di penetrare più in profondità, fino a raggiungere il tratto tracheobronchiale. Le polveri ultrafini (con diametro compreso tra 0,01 e 0,1 µm) sono ancora più piccole, in grado di arrivare fino agli alveoli e passare nel circolo sanguigno.

Molti dati indicano che i cambiamenti climatici potranno peggiorare i futuri livelli di inquinamento portando a **incrementi locali delle concentrazioni di inquinanti** ben al di sopra

Le particelle sospese nell'aria possono penetrare fino agli alveoli polmonari e causare disturbi respiratori

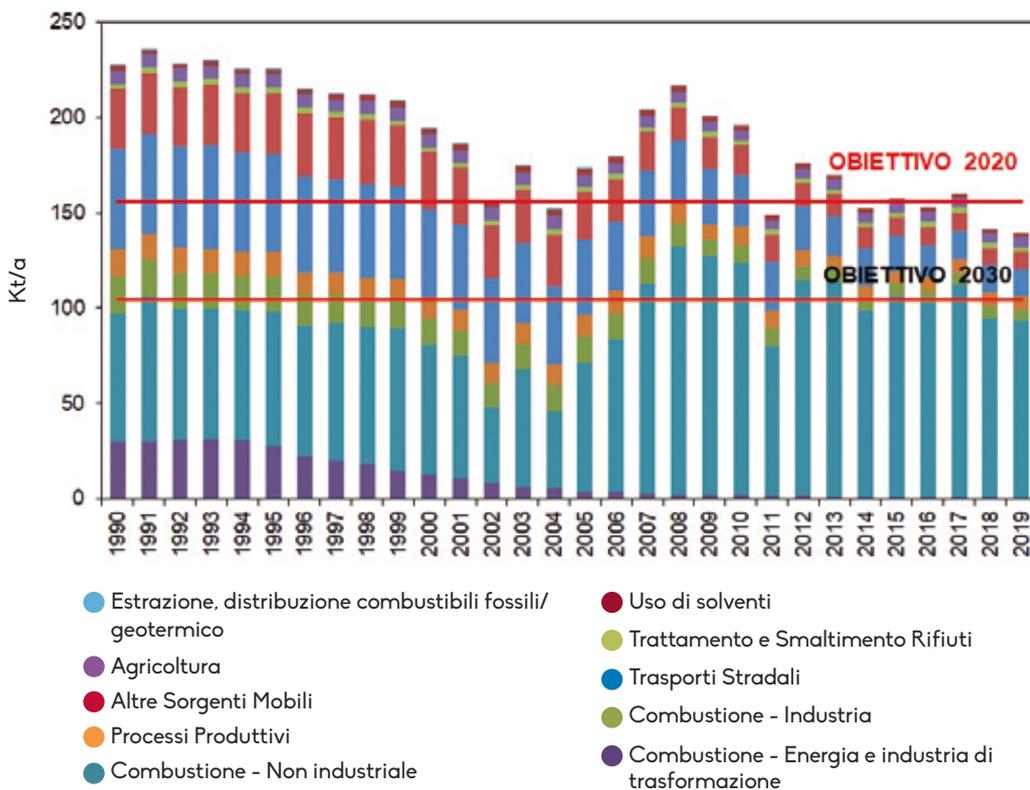


Figura 3. Andamento delle emissioni nazionali di particolato PM_{2,5} per settore di provenienza dal 1990 al 2019.

I dati evidenziano a livello totale una marcata riduzione delle emissioni di PM_{2,5} negli anni (-38,8%). Mentre le emissioni del settore del trasporto stradale diminuiscono nel tempo, quelle provenienti dalla combustione non industriale crescono, rappresentando nel 2019 il settore con più peso sulle emissioni totali.

(Fonte ed elaborazione: ISPRA 2019, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale)

dei valori tipici delle aree urbane (Figura 3). Sempre maggiori evidenze suggeriscono un effetto sinergico del caldo e dell'inquinamento atmosferico sulla salute (5).

I pollini

I pollini sono i granuli grazie ai quali le piante provvedono alla propria riproduzione.

Le alte temperature sono associate a maggiore circolazione di polline e maggiore frequenza di malattie allergiche

La circolazione dei pollini è influenzata indirettamente dai cambiamenti climatici: l'aumento delle temperature, assieme alla mancata manutenzione del verde, favorisce la loro produzione e rilascio, e sta modificando la durata della stagione pollinica e la distribuzione geografica delle specie.

Accanto ai pollini, altri aeroallergeni sono le **spore fungine**. In Italia la muffa più allergizzante è l'*Alternaria*, che presenta dei picchi di concentrazione a fine estate e inizio autunno. L'esposizione a pollini e spore fungine durante la stagione estiva può esacerbare i sintomi respiratori nei soggetti allergici.

Gli effetti dei cambiamenti climatici sulla salute

I cambiamenti climatici hanno un impatto diretto sull'apparato respiratorio, per l'effetto sia indipendente sia sinergico dei fattori climatici, degli inquinanti atmosferici e degli aeroallergeni. Gli effetti sulla salute umana di eventi climatici come il caldo e le ondate di calore si verificano a pochi giorni di distanza dall'esposizione e possono determinare **effetti diretti**, come disidratazione, lipotimia (sensazione di improvvisa debolezza non accompagnata da perdita di coscienza), edemi, stress e colpo di calore, ed **effetti indiretti**, soprattutto per aggravamento di patologie esistenti.

Il corpo normalmente si raffredda attraverso diversi meccanismi (radiazione, convezione, conduzione, evaporazione). Quando questi meccanismi sono inefficienti o insufficienti a un'adeguata dispersione del calore (per intensità dell'esposizione o per limitazioni patologiche della risposta dell'organismo) la temperatura corporea interna aumenta causando uno stress all'organismo, soprattutto a carico del sistema cardiovascolare (6). Alcuni **fattori ambientali**, come per esempio l'umidità e l'assen-

za di correnti d'aria, o alcuni **fattori individuali** possono modificare questo tipo di risposta (Figura 4) e determinare un incremento della temperatura corporea con rischio di danni diretti (disidratazione, crampi, lipotimia ed edemi, stress da calore, colpo di calore).

Per quanto riguarda l'inquinamento atmosferico, secondo i dati dell'OMS (Organizzazione mondiale della sanità) è **causa di 7 milioni di morti in eccesso nel mondo**. Ogni anno l'inquinamento produce effetti sulla salute sia per esposizioni acute, di breve durata, che per esposizioni croniche.

L'inquinamento dell'aria causa ogni anno 7 milioni di morti in più nel mondo

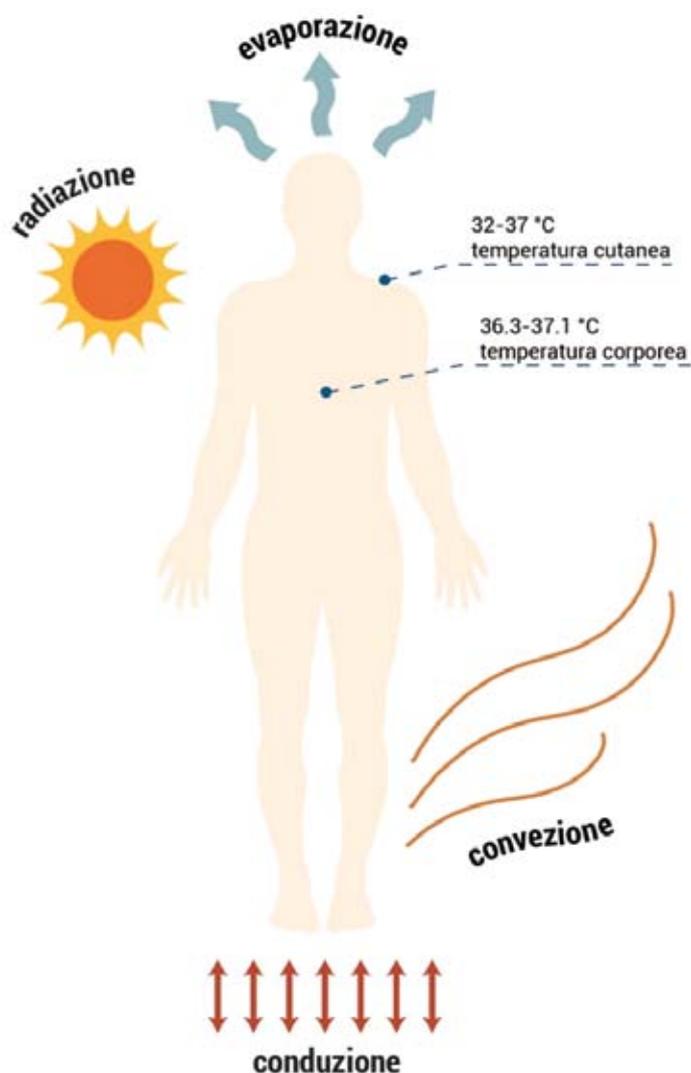
Anche livelli "bassi" di inquinamento possono essere associati a effetti sulla salute, di tutti ma in particolare per le persone con fibrosi cistica.

Gli **inquinanti atmosferici** sono **agenti irritanti** sia a livello broncopolmonare che sistemico, dove sono capaci di indurre effetti infiammatori e ossidativi nell'organismo, insieme a disfunzione endoteliale, trombogenesi, ipertensione e aterosclerosi.

A causa dell'inquinamento atmosferico, nella popolazione generale sono in aumento patologie respiratorie e cardiovascolari

Gli **effetti a breve termine** includono sintomi di irritazione oculare, cutanea e respiratoria, e incrementi degli accessi al Pronto Soccorso, dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per patologie respiratorie e cardiovascolari.

Nel **lungo termine** gli stessi meccanismi sono responsabili di un incremento di rischio di sviluppare ipertensione, diabete di tipo 2, malattia arteriosclerotica, sindrome metabolica e mortalità cardiovascolare. Ci sono evidenze crescenti di una associazione tra inquinamento e malattie neurodegenerative come la demenza (Figura 5, a pagina seguente).



Fattori che influenzano il comportamento

- deficit fisici o cognitivi
- malattie psichiatriche
- età 0-4 anni

Fattori che aumentano la produzione di calore

- attività fisica
- attività all'aperto
- uso di farmaci

Fattori che influiscono sulla gittata cardiaca

- malattie cardiovascolari
- malattie respiratorie
- uso di farmaci

Fattori che riducono il volume plasmatico

- diarrea
- pregresse patologie renali o metaboliche
- uso di farmaci

Fattori che influenzano la sudorazione

- disidratazione
- età avanzata
- diabete, sclerodermia
- fibrosi cistica
- uso di farmaci

Figura 4. Il caldo e la salute.

La capacità del nostro corpo di regolare la temperatura interna dipende sia da fattori individuali che ambientali. Alcuni fattori, elencati in basso, possono alterare l'efficienza di questa termoregolazione e aggravare gli effetti del calore, causando danni all'organismo. (Fonte: OMS, modificata)

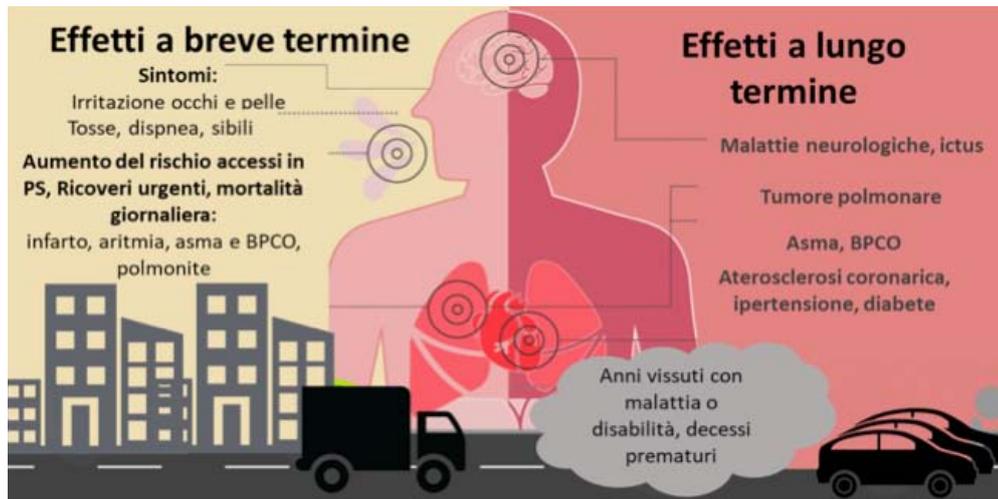


Figura 5. Effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute.
(Fonte: Public Health England modificata)

L'inquinamento atmosferico, in particolare le polveri, è stato classificato dalla IARC (Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) come **cancerogeno** certo per il tumore del polmone (7).

I soggetti vulnerabili rischiano di più a causa del caldo e dell'inquinamento e quindi vanno maggiormente tutelati

Gli effetti del caldo e dell'inquinamento atmosferico sono maggiori nei **sottogruppi vulnerabili**, specialmente nei residenti delle aree urbane, che includono anziani, persone con malattie croniche, coloro che usano farmaci che possono interferire con

la termoregolazione, chi vive in isolamento sociale, disagio socio-economico e, inoltre, chi lavora all'aperto, donne in gravidanza e bambini piccoli (8).

Per proteggere la salute della popolazione dagli effetti acuti e cronici dell'inquinamento, so-

prattutto i sottogruppi vulnerabili, per le polveri (particolato) presenti in atmosfera esistono **valori limiti stabiliti dalla legge** in vigore nel nostro Paese, che recepisce la Direttiva Europea, e dalle linee guida dell'OMS (Tabella 1).

Per quanto riguarda i **pollini**, la deposizione sulle mucose della congiuntiva, del naso e dei bronchi dei soggetti sensibilizzati, determina la comparsa dei sintomi caratteristici. L'esposizione a inquinanti ambientali può **aggravare i sintomi allergici** dovuti alla presenza dei pollini nelle aree urbane.

Alcuni eventi climatici, quali i temporali intensi, possono scatenare sintomi asmatici gravi in soggetti affetti da pollinosi, per la rottura dei granuli pollinici con conseguente rilascio nell'atmosfera di particelle allergeniche capaci di raggiungere le più fini diramazioni bronchiali.

Particolato	Valori limite (L. 155/2010 che recepisce la Direttiva Europea 2008/50/EC)		Limite consigliato OMS*
PM10	1 giorno	50 µg/m ³	50 µg/m ³
	1 anno	40 µg/m ³	15 µg/m ³
PM2,5	1 giorno	-	25 µg/m ³
	1 anno	25 µg/m ³	5 µg/m ³

Tabella 1. Valori limite e linee guida per il particolato (PM10 e PM2,5).

Il particolato (PM, *Particular Matter*) è l'insieme delle sostanze solide o liquide sospese in aria, di derivazione naturale o antropica. Queste particelle hanno dimensioni che variano da pochi nanometri a 100 µm. La tabella riporta riportati i valori limite giornalieri e annuali per PM10 e PM 2,5 secondo la legge italiana, che accoglie le norme europee, e secondo le linee guida dell'OMS che suggeriscono valori limite molto più bassi.

L'interazione tra inquinamento atmosferico e aeroallergeni è responsabile dell'aggravamento dei sintomi allergici e dei disturbi respiratori, quali l'asma, con diversi meccanismi, tra cui la maggiore allergenicità del polline quando l'epitelio respiratorio è irritato dagli inquinanti atmosferici oppure quanto le polveri sono assorbite sulla superficie del granulo pollinico.

Conclusione

Le sfide più urgenti degli ultimi anni (la pandemia di COVID-19) e ora la guerra hanno spostato l'attenzione dai temi ambientali relegando l'**emergenza climatica in secondo piano**. Il superamento della soglia critica di un riscaldamento superiore a 1,5 °C significa superare un punto di non ritorno (9).

Ci sono obiettivi precisi per invertire la rotta, ma rimane poco tempo

Le **emissioni continuano a crescere** e il decennio 2010-2019 è stato caratterizzato da emissioni medie annue superiori rispetto a qualsiasi decennio precedente. Abbiamo sempre meno tempo a disposizione per invertire la rotta per fermare il riscaldamento.

Secondo l'IPCC dovremmo ridurre le emissioni raggiungendo il picco nel 2025, riducendo le emissioni circa del 50% nel 2030, con l'obiettivo zero emissioni entro il 2050. Ma con gli scenari attuali questi obiettivi sembrano purtroppo sempre più lontani.

La **promozione di politiche mirate** in diversi settori (come quello dei trasporti ed energetico) sono in grado di ridurre sia le emissioni inquinanti in atmosfera che i livelli di inquinamento raggiunti localmente (10).

Non solo la politica e le istituzioni, ma anche i **cittadini** devono fare la loro parte per ristabilire un'alleanza con il pianeta, modificando comportamenti e stili di vita che hanno maggiore impatto sull'ambiente e richiamando le istituzioni alle loro responsabilità chiedendo immediati ed efficaci interventi di contrasto ai cambiamenti climatici.

Riferimenti bibliografici

1. IPCC WGII Sixth Assessment Report. Climatechange 2022. Impacts, adaptation and vulnerability. Summary for policy makers. https://report.ipcc.ch/ar6wg2/pdf/IPCC_AR6_WGII_FinalDraft_FullReport.pdf
2. Romanello M, McGushin A, Di Napoli C, et al. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climatechange: code red for a healthy future. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1619-1662. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01787-6. Epub 2021 Oct 20. Erratum in: *Lancet*. 2021 Dec 11;398(10317):2148.
3. Centro Euro-Mediterraneo sui Cambiamenti Climatici. www.cmcc.it
4. Scortichini M, De Sario M, de'Donato FK, Davoli M, Michelozzi P, Stafoggia M. Short-Term Effects of Heat on Mortality and Effect Modification by Air Pollution in 25 Italian Cities. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 17;15(8):1771. doi: 10.3390/ijerph15081771.
5. Michelozzi P, De' Donato F, Cambiamenti climatici e qualità dell'aria: una 'liaison dangereuse' *E&P* 2018, 42 (5-6) settembre-dicembre, p. 382-383DOI: <https://doi.org/10.19191/EP18.5-6.P382.112>
6. Wexler RK. Evaluation and Treatment of Heat-Related Illnesses. *Am Fam Physician*. 2002 Jun 1;65(11):2307-2315.
7. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Outdoor Air Pollution. Volume 109 (2016). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109-F12.pdf>
8. World Health Organization. (2021). WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. IPCC WGIII Report. Climate Change 2022: Mitigation of Climate Change https://report.ipcc.ch/ar6wg3/pdf/IPCC_AR6_WGIII_FinalDraft_FullReport.pdf
10. UNFCCC. COP26. Glasgow Climate Pact. https://unfccc.int/sites/default/files/resource/cop26_auv_2f_cover_decision.pdf



IL RUOLO DELL'AMBIENTE SULLE PERSONE CON FIBROSI CISTICA

Conoscere i fattori ambientali che incidono sulla malattia per cambiarli

Federico Cresta

Centro Regionale Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto G. Gaslini di Genova

La patologia polmonare progressiva rappresenta la causa della maggior parte delle complicanze correlate alla fibrosi cistica (FC) ma, eccetto alcuni dati relativi all'esposizione al fumo passivo e allo stato socio-economico, l'effetto di specifici fattori ambientali **sul polmone dei pazienti FC** è in gran parte sconosciuto. Di seguito vengono presi in considerazione alcuni effetti dei fattori ambientali su una popolazione fragile come quella delle persone con fibrosi cistica.

Colonizzazioni batteriche

Buona parte dei problemi relativi al deterioramento respiratorio in FC sono secondari a infezioni polmonari, contratte in epoche più o meno precoci della vita. Alcuni studi della letteratura recente si sono concentrati nello stabilire **correlazioni tra fattori ambientali e incidenza di infezioni** in FC.

L'ambiente sembra svolgere un ruolo importante nella patologia respiratoria FC

L'inquinamento atmosferico sembra essere in grado di influenzare sia la **frequenza delle esacerbazioni** sia il rischio di infezioni, attraverso meccanismi infiammatori nelle vie aeree, stress ossidativo e ridotta clearance mucociliare (1). Gli studi disponibili si basano su dati dei registri di patologia e documentano un incremento nel rischio di esacerbazioni della malattia associato a picchi di inquinamento atmosferico (2). Incrementi nella concentrazione giornaliera di inquinanti sono risultati associati anche a una **riduzione della funzione polmonare** e a un aumento del rischio di infezioni (es. *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*).

Pseudomonas aeruginosa e altri batteri

È riportato in letteratura come i pazienti FC che vivono in **aree con temperature più calde** abbiano una maggiore prevalenza e una più precoce acquisizione di *P. aeruginosa*, probabilmente per un'augmentata presenza del batterio secondaria a condizioni a esso più favorevoli nei climi più caldi (3).

È altresì noto come anche il **risiedere in aree rurali** sia un fattore di rischio per l'acquisizione di *P. aeruginosa*, rispetto al risiedere in aree metropolitane, anche se non ne sono ancora note le cause (4). Molto nota è l'associazione tra *P. aeruginosa* e ambienti umidi, in particolare con acque stagnanti: le piccole goccioline di aerosol tipiche di questi ambienti possono contenere batteri e diventare una possibile via di infezione per l'uomo. Ritornando alle temperature ambientali, alcuni studi australiani suggeriscono maggiori probabilità di acquisire Micobatteri non Tubercolari (NMT) in relazione al clima tropicale (5).

Alcuni studi indicano una correlazione fra temperature medie ambientali più elevate ed età e prevalenza di infezione da *P. aeruginosa* in FC

Inquinamento outdoor

Una percentuale considerevole di morti premature nelle nostre città potrebbe essere evitata se le concentrazioni di inquinanti atmosferici si mantenessero stabilmente **al di sotto della soglia stabilita dall'OMS** (Organizzazione Mondiale della Sanità). Il tasso di mortalità varia considerevolmente tra le varie aree urbane, tuttavia

L'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico incide fortemente sull'aspettativa di vita della popolazione generale

l'esatta portata degli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico nelle nostre città è ancora in gran parte sconosciuto. L'esposizione a lungo termine al particolato ambientale con diametro inferiore o uguale a 2,5 µm (PM2,5) è stimato essere stato causa di 4-9 milioni di morti nel 2015, delineando PM2,5 come il **quinto fattore di rischio** maggiore per la mortalità globale. In Europa i maggiori tassi di mortalità da PM2,5 sono stati registrati in Pianura Padana, Polonia e Repubblica Ceca. Gli scenari climatici attuali mostrano l'**Europa come una delle regioni più vulnerabili**: gli studi sulle recenti ondate di caldo hanno mostrato un effetto sinergico dell'inquinamento atmosferico e delle alte temperature. Mancano studi realizzati **specificatamente nella popolazione con fibrosi cistica**.

Le allergie ambientali sono associate in fibrosi cistica a un aumentato rischio di sinusite e polipi nasali

Anche la **distribuzione degli allergeni** sta cambiando in risposta ai cambiamenti climatici e l'inquinamento atmosferico può potenziare l'effetto allergenico dei pollini, oltre a favorire la **proliferazione di muffe** e far

aumentare le concentrazioni di ozono e particolato a livello del suolo. Un'aumentata esposizione ai pollini può provocare esacerbazioni nei pazienti con fibrosi cistica (1) ed è stata inoltre associata a un maggior rischio di poliposi nasale e sinusite (6).

Oltre agli evidenti effetti avversi sulla sfera respiratoria, non bisogna dimenticare che le alte temperature possono comportare in FC condizioni di **disidratazione acuta o cronica**, portando a complicanze a rischio vita come l' alcalosi ipocloremica, tipica dei lattanti, oppure sintomatologia cronica (stanchezza, aumentata densità delle secrezioni polmonari). La disidratazione è inoltre un importante fattore di rischio per occlusione intestinale e stipsi in FC e infatti è stato segnalato come i ricoveri per queste cause siano più frequenti durante le ondate di calore (7).

Inquinamento indoor

Fumo passivo e fibrosi cistica

Molti dati sono disponibili riguardo la correlazione tra esposizione a fumo passivo e **deterioramento respiratorio in FC**. L'esposizione al fumo passivo ha molteplici effetti negativi sulla funzione polmonare, sulla crescita e il sistema

immunitario nei bambini: molte ricerche mostrano come sia anche un importante fattore di rischio nelle pneumopatie pediatriche (8). È noto inoltre come l'esposizione al fumo passivo nella popolazione FC pediatrica sia associata a un aumento dell'infiammazione e della carica batterica. Secondo studi di metabolomica, mirati alla misurazione di specifiche sostanze nel sangue, i bambini FC esposti a fumo passivo presentano un accumulo di particolari metaboliti nell'intestino tenue e nel fegato, nonché ridotti livelli nel plasma di metaboliti dell'acido arachidonico (un agente ossidante), a dimostrazione di un importante **incremento dello stress ossidativo** in questa popolazione (9).

Un'alimentazione sana ricca in verdure e un'adeguata supplementazione vitaminica sono fonti di preziosi principi nutritivi con potere antiossidante, che possono andare almeno in parte a controbilanciare questa situazione. Ma resta fondamentale l'eliminazione di una fonte di antiossidanti importante come il fumo.

Per **quantificare il danno causato dal fumo passivo in FC**, basti pensare che a 6 anni il FEV1 dei bambini esposti risulta essere inferiore del 4,7% rispetto a quello dei non esposti. Questo deficit tende a consolidarsi nel tempo e a persistere fino ai 18 anni come si evince dal grafico riportato nella Figura 1, a pagina seguente. Tali dati derivano da uno studio effettuato a partire dai dati del registro americano FC, che ha coinvolto migliaia di soggetti affetti (10). Come si può vedere nel grafico, la penalizzazione dei bimbi esposti a fumo è già significativa a 6 anni di età e tende a consolidarsi nel tempo, portando a un più rapido declino di FEV1.

L'effetto dell'esposizione al fumo sul FEV1 risulta peraltro maggiore nei bambini svantaggiati dal **punto di vista socio-economico**. L'esposizione al fumo passivo è molto frequente nelle famiglie a basso reddito in cui, anche in assenza del fattore di rischio legato al fumo, l'andamento del FEV1 è comunque molto penalizzato. È stato riportato inoltre, nell'ambito di un ampio studio comprendente più di 1400 pazienti (11), come anche gli adulti FC esposti al fumo passivo abbiano un aumento del rischio annuo di ospedalizzazione (+ 42%).

Un recente studio ha riguardato gli adolescenti

Numerosi studi realizzati soprattutto in bambini con FC dimostrano gli effetti fortemente dannosi del fumo passivo

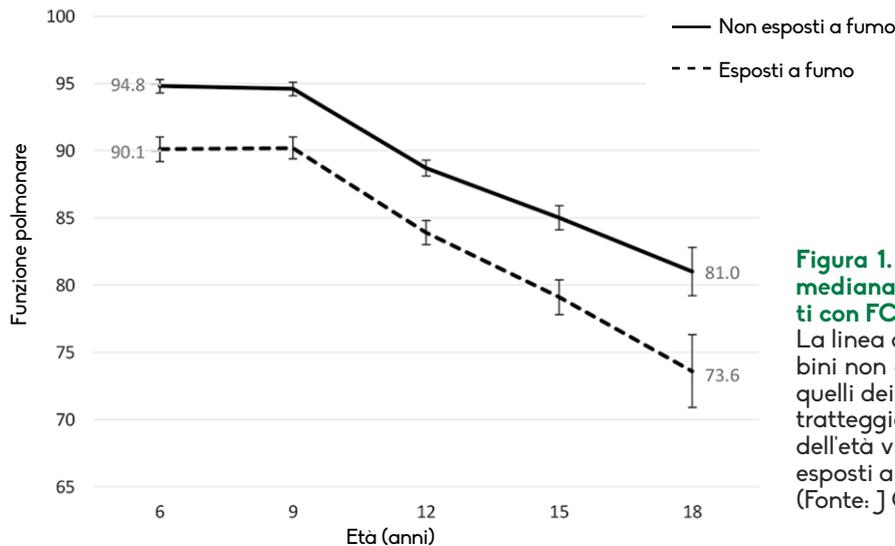


Figura 1. Funzione polmonare indicata da FEV1 mediana (% rispetto a FEV1 normale), in soggetti con FC di età compresa fra i 6 e i 18 anni.
 La linea continua mostra i valori di FEV1 in bambini non esposti a fumo passivo, a confronto con quelli dei bambini esposti a fumo passivo in linea tratteggiata. In entrambi i casi con il crescere dell'età vi è diminuzione di FEV1, ma nei soggetti esposti a fumo passivo è più marcata.
 (Fonte: J Cyst Fibros 2020, Sept;19(5):783-790)

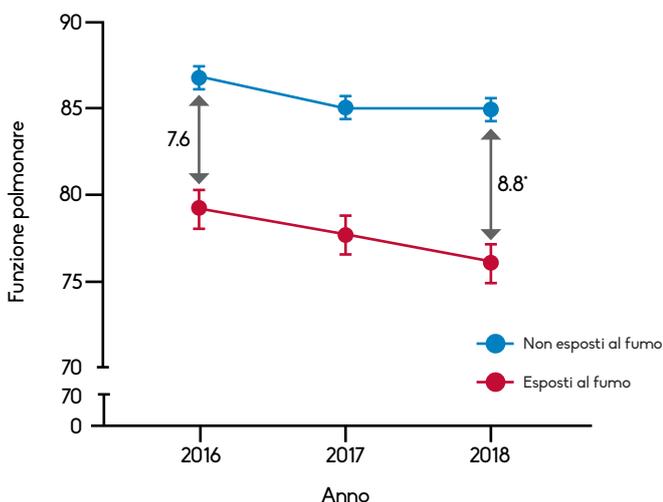
Il fumo passivo sembra annullare il beneficio terapeutico del modulatore tezacaftor-ivacaftor sulla funzione polmonare

FC avviati a terapia con modulatore della CFTR (12). In questa popolazione l'esposizione al fumo di tabacco **annulla il beneficio terapeutico di tezacaftor-ivacaftor** (Symkevi) in soggetti di età compresa tra 12 e 20 anni (Figura 2).

La popolazione di pazienti esposti al fumo passivo appariva già penalizzata prima dell'avvio del modulatore (7,6% di FEV1 in meno rispetto ai non esposti) e successivamente vedeva il suo FEV1 discostarsi ancora di più da quello dei non esposti durante il trattamento (-8,8%). Per massimizzare gli effetti benefici dei modulatori CFTR, è necessario quindi compiere ogni sforzo possibile per eliminare l'esposizione al fumo di sigaretta.

Muffe

Sono note le correlazioni tra esposizione a umidità/muffe negli ambienti domestici e pato-



logia respiratoria; particolarmente correlate a questo tipo di inquinamento indoor sono le allergopatie e, nel paziente FC, **l'aspergillosi broncopulmonare allergica (ABPA)**.

In realtà non ci sono prove che l'umidità interna o l'esposizione alla muffa siano associate all'ABPA, sebbene sia probabile che l'esposizione alla muffa possa indurre sintomi o modificarne la prognosi; è sicuramente noto come l'Aspergillus sia un potente inquinante indoor e proliferi in particolare nei muri di locali umidi, dopo piogge ed allagamenti (13). Però rispetto ad altri allergeni ambientali, si stima che il potenziale sensibilizzante delle muffe sia basso: studi recenti mostrano una prevalenza di sensibilizzazione molto variabile (3-10%) nella popolazione europea (14).

Infezioni ospedaliere

I pazienti con FC hanno frequenti accessi in strutture sanitarie e spesso soggiornano anche per lunghi periodi in ospedale. Molto è stato fatto negli ultimi decenni al fine di prevenire le **cross-infezioni tra pazienti**, come la suddivisione dei pazienti in base a colonizzazioni batteriche note, stanze dedicate, dispositivi monouso, ecc. Nonostante queste e molte altre misure preventive, le infezioni acquisite in ambito sanitario continuano ad avere un ruolo importante e la trasmissione di **bioaerosol potenzialmente patogeni** è uno

Figura 2. Funzione polmonare indicata da FEV1 mediana (% rispetto a FEV1 normale), in pazienti che assumono tezacaftor-ivacaftor.
 La linea azzurra superiore indica i pazienti in trattamento ma non esposti al fumo passivo, la linea rossa inferiore quelli esposti. In questo secondo gruppo, oltre a una ridotta funzione polmonare basale rispetto al gruppo di soggetti non esposti non esposta, c'è anche una tendenza a una maggiore diminuzione di FEV1 mediana.
 (Fonte: J Cyst Fibros 2021 Jul;20(4):612-617)

dei meccanismi più rilevanti per quanto riguarda i più comuni patogeni respiratori in FC, come *Stafilococchi* (tra cui un ruolo fondamentale in veste di inquinante ambientale è recitato da MRSA) e *Pseudomonas*.

Progressi significativi nella tecnologia e nella gestione dei pazienti sono stati fatti per **prevenire questo tipo di infezione**, la cui trasmissione

tuttavia persiste ed è associata a un aumento dei costi e della durata dei ricoveri ospedalieri. L'aria circolante negli ospedali è una possibile via di trasmissione opportunistica in quanto presenta elevate concentrazioni totali di bioaerosol rispetto ad altre aree pubbliche. L'impiego

di **sistemi di ventilazione** idonei può modificare significativamente le concentrazioni totali di bioaerosol nell'aria interna, soprattutto laddove si impieghino sistemi di ventilazione meccanica potenziata, molto efficaci nell'eliminazione dei bioaerosol (15).

Le infezioni respiratorie acquisite in ambito sanitario persistono e richiedono norme e tecniche di intervento più efficaci

Conclusioni

I cambiamenti climatici rappresentano probabilmente una delle maggiori minacce per la salute globale e i pazienti con malattia polmonare cronica sono particolarmente vulnerabili da questo punto di vista. Tuttavia, la loro **percezione soggettiva** di queste problematiche non è molto conosciuta. Solo in uno studio recente, i soggetti pneumopatici si dicono complessivamente **piuttosto preoccupati** per i cambiamenti climatici in atto.

In particolare i soggetti allergici si sentono significativamente più colpiti (16).

Un altro aspetto da non sottovalutare è, come abbiamo detto, quello relativo all'inquinamento degli ambienti interni, e in particolare al fumo passivo.

Il rischio degli effetti del cambiamento climatico sembra essere sottovalutato anche da chi soffre di problemi respiratori

Nel campo della fibrosi cistica è importante sottolineare come le **strategie di informazione e prevenzione** dovrebbero essere enfatizzate già al momento della diagnosi e reiterate durante il follow-up. Questo tipo di intervento educativo dovrebbe avere la priorità nelle famiglie svantaggiate, dove l'esposizione ha un effetto ancora più marcato.

Campagne di sensibilizzazione circa gli effetti sopra descritti dell'inquinamento e dei cambiamenti climatici sulla salute dovrebbero essere promosse all'interno del mondo FC, anche alla luce delle (pur scarse) evidenze emerse negli ultimi anni, e soprattutto delle proiezioni future, che prevedono un ulteriore peggioramento della situazione con un aumento di 1,6 °C della temperatura media entro la fine del XXI° secolo. La persona con fibrosi cistica condivide lo stesso ambiente di tutte le altre persone ma più di altre potrebbe risentire del suo cambiamento, anche in termini climatici. In questo senso è indispensabile una maggiore attenzione e uno **sforzo comune per invertire la rotta**.

Riferimenti bibliografici

1. Szczesniak R et al. Influences of environmental exposures on individuals living with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Jul;14(7):737-748.
2. Brugha R, Edmondson C, Davies JC. Outdoor air pollution and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2018 Sep;28:80-86.
3. Collaco JM et al. Effect of Temperature on Cystic Fibrosis Lung Disease and Infections: A Replicated Cohort Study. *PLoS ONE* 2011 6(11): e27784. doi:10.1371/journal.pone.0027784
4. Ranganathan SC et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF) : Geographical differences in first acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Apr;10(2):108-14.
5. Sherrard LJ et al. Tropical Australia is a potential reservoir of non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700046
6. Collaco JM, Morrow CB, Green DM, Cutting GR, Mogayzel PJ Jr. Environmental allergies and respiratory morbidities in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Sep;48(9):857-64.
7. Ooi CY et al. High ambient temperature and risk of intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 52 (2016) 430-435
8. Kopp BT et al. The Impact of Secondhand Smoke Exposure on Children with Cystic Fibrosis: A Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 1003
9. Wisniewki BL et al. Metabolomics profiling of tobacco exposure in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 19 (2020) 791-800
10. Oates GR et al. Tobacco smoke exposure and socioeconomic factors are independent predictors of pulmonary decline in pediatric cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 19 (2020) 783-790
11. Carson SW et al. Indoor air pollution exposure is associated with greater morbidity in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 21, Issue 2, March 2022, Pages e129-e135
12. Baker E. et al. Tobacco smoke exposure limits the therapeutic benefit of tezacaftor/ivacaftor in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 20 (2021) 612-617
13. Omebeyinje MH et al. Increased prevalence of indoor *Aspergillus* and *Penicillium* species is associated with indoor flooding and coastal proximity: a case study of 28 moldy buildings. *Environ. Sci.: Processes Impacts*, 2021,23, 1681-1687
14. Hurraß J et al. Medical diagnostics for indoor mold exposure International. *Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2017) 305-328
15. Stockwell RE et al. Indoor hospital air and the impact of ventilation on bioaerosols: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 103 (2019) 175e184
16. Goetschke J et al. Perception of climate change in patients with chronic lung disease. *PLoS ONE* 2017 12(10): e0186632.



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

TASK FORCE FOR CYSTIC FIBROSIS (TFCF)

Progetto strategico
2014-2020

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



TASK FORCE FOR CYSTIC FIBROSIS | TFCF

Il progetto

Il progetto ha identificato il composto ARN23765 su cui sono stati condotti studi sperimentali *in vitro* per valutarne l'efficacia nel recuperare la proteina CFTR mutata e la **sicurezza**. I risultati dei test hanno mostrato che ARN23765 è un buon candidato a diventare un farmaco perciò si è proseguito con specifiche attività volte a evidenziare eventuali criticità che potevano compromettere l'ulteriore sviluppo del composto (fase di *derisking*). Questa fase è stata affidata ad Aptuit, azienda specializzata nel settore, e si è conclusa a luglio 2020.

TFCF ha generato proprietà intellettuale: sono stati concessi negli Stati Uniti **due brevetti** di cui sono contitolari l'Istituto Italiano di Tecnologia, l'Istituto Giannina Gaslini e FFC Ricerca. A fine 2021, un'azienda farmaceutica ha **acquisito la licenza** per l'uso di ARN23765 per completare gli studi preclinici e, qualora non emergano criticità, avviare la sperimentazione sull'uomo.

Il risultato raggiunto da TFCF è promettente e potrebbe portare a un **nuovo farmaco** per la fibrosi cistica, in risposta alla necessità dei pazienti di avere accesso anche ad altre combinazioni di farmaci, ugualmente efficaci o possibilmente migliori rispetto a quella esistente. Tale possibilità avrebbe anche l'effetto di **ridurre i costi della terapia**, aumentandone quindi l'accessibilità da parte dei malati.



Progetto adottato da:

 €56.000 Donazione FFC di Como Dongo	 €40.000 Il cuore degli amici di Bergamo	 €10.000 Piazzalunga srl	 €146.000 Quota parziale Six1000 redditi 2016	 €10.000 Dondup	 €70.000 Fondazione Corrado e Bruno Maria Zanzi	 €100.000 Dai energia alla ricerca	 €50.000 Camp. Pasqua 2017 Task Force	 €22.000 Marcella e Lorenzo Turazza	 €20.000 Lascito Famiglia Scappa	 €10.000 Insieme per donarti un respiro 4° ed	 €10.000 Artisti per un respiro 4° ed	 €12.000 SEI Toscana
 €25.000 Alla ricerca di un sorriso 6	 €10.000 Saint Gobain	 €20.000 Lufur	 €35.000 Lattoria Montello	 €31.500 Amici per la Ricerca di Bassano	 €20.000 Ma Gio srl	 €20.000 Proventi libro Smeraldi a colazione - 2017	 €115.000 CorrierePerUnRespiro Delegazione FFC di Milano	 €50.000 Tredici/43 Delegazione FFC di Vicenza	 €21.000 Metropole	 €20.000 Famiglia Calabrese De Feo	 €47.000 Bike Tour FFC 2017	 €20.000 Sfoglia Torino srl
 €91.000 Together for life	 €8.250 Castelli 24 H Feltri 2018	 €63.200 Quota parziale Marafibrositona 2018 Delegazione FFC di Como Dongo	 €35.000 Project Hope - Rosa Pastena	 €30.000 La Comunità del Respiro 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 Pasqua FFC 2017	 €17.471 Numero Solidale 2017	 €10.000 In ricordo di Dani Capes - Ass. Trentina Fibrosi Cistica - Onlus	 €50.000 Quota parziale Camp. Nazionale FFC 2017	 €31.000 Amici della ricerca di Milano	 €11.000 Verdi legge Verdi, convegno a Maria 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 Camp. di Pasqua FFC 2019	 €50.000 Bike Tour FFC 2018	 €10.000 Brandart	 €15.000 Bicroman	 €15.000 Lega Italiana Fibrosi Cistica di Messina - Fund Raising Dinner Claudio Piccoli	 €100.000 Quota parziale Marafibrositona 2019 Delegazione FFC di Como Dongo	 €20.000 Asteride per Task Force, Delegazione FFC di Verona Val di Alpi	 €21.000 Fibrosin 2019
 €15.000 Credit Agricole	 €10.000 Guadagnari Srl	 €10.000 Insieme per Franchi	 €12.000 Un respiro sotto le stelle Gruppo di sostegno FFC di Crevalcore Bologna	 €11.000 Dai respiro alla ricerca 2019 Delegazione FFC di Palermo	 €50.000 In onore di Angelica							



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



Progetto strategico
2021-2023

MOLECOLE 3.0

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

L'obiettivo del progetto è 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 Galietta

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



Durata:

2 anni



Finanziamento 1° anno:

€ 190.000

Finanziamento 2° anno:

Da approvare dopo valutazione intermedia
€ 230.000

MOLECOLE 3.0 Il progetto

Grazie a precedenti finanziamenti di FFC Ricerca, i ricercatori hanno sintetizzato e analizzato un gruppo di composti attivi come correttori della proteina CFTR, chiamati PP. In particolare, la molecola PP028 è stata testata su cellule primarie ottenute da pazienti FC e ha mostrato una **forte attività**, soprattutto se combinata con correttori già noti.

Il progetto Molecole 3.0 prosegue la ricerca su questa classe di correttori per comprendere meglio il loro meccanismo d'azione e **ottimizzarne le proprietà farmacologiche**. Negli studi verranno coinvolti chimici farmaceutici, che genereranno nuovi derivati dai composti di partenza, e biologi, che valuteranno l'efficacia dei composti con saggi *in vitro*. La ricerca seguirà un processo ciclico di sintesi chimica e valutazione funzionale che consentirà di migliorare la potenza e l'efficacia dei composti selezionati sulla proteina CFTR.

Verranno esaminate anche le proprietà di solubilità, stabilità metabolica, assenza di tossicità dei composti PP, caratteristiche imprescindibili per l'eventuale **sviluppo di un farmaco**. I test funzionali verranno condotti *in vitro* anche sfruttando il Servizio Colture Primarie di FFC Ricerca.

L'ottimizzazione delle proprietà farmacologiche dei composti PP potrà portare a una molecola capace di recuperare la funzionalità di CFTR mutata in maniera paragonabile a quella delle attuali combinazioni di correttori.

L'obiettivo finale del progetto è selezionare un composto che possa essere preso in considerazione per lo **sviluppo preclinico e clinico**.



Progetto adottato da:



€100.000

Delegazione FFC
Ricerca di Milano



€28.000

Rotary Club Verona
Distretto 2060



€62.000

Delegazione FFC
Ricerca del Lago di
Garda



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

1 SU 30 E NON LO SAI

Progetto strategico
2021-2023

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

L'obiettivo del progetto è creare un sito web per conoscere meglio il significato del test del portatore sano di fibrosi cistica, per raggiungere, informare e formare il maggior numero possibile di persone potenzialmente interessate a eseguire il test.



Responsabile:

Carlo Castellani

Centro Fibrosi Cistica, Istituto Giannina Gaslini

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, Zadig srl.



Durata:

2 anni



Finanziamento totale:

€ 169.826



1 SU 30 E NON LO SAI

Il progetto

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

La linea di **informazione e formazione** prevede la creazione di un sito web che rappresenta uno strumento per una scelta consapevole e si propone di informare la popolazione sull'esistenza del test del portatore sano, sulle diverse modalità con cui può essere eseguito e sui criteri di qualità. Il sito web permetterà di orientarsi rispetto alla scelta se **sottoporsi o meno al test**, in che momento e in quale versione (mirata su FC o allargata ad altre patologie) ed educare alla corretta interpretazione del risultato del test.

La seconda linea di ricerca sarà focalizzata sulla **valutazione delle tecnologie sanitarie** (Health Technology Assessment - HTA) con l'obiettivo di eseguire una approfondita valutazione sullo **screening del portatore sano** di fibrosi cistica nel contesto italiano. Questa parte del progetto ha l'obiettivo di valutare efficacia, sicurezza ed eventuali impatti in termini organizzativi, economici, etici, sociali e legali dello screening del portatore sano di FC rivolto alla popolazione generale. Si seguirà un'ottica multidisciplinare secondo un approccio di valutazione di tecnologie sanitarie (HTA).

L'obiettivo finale 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 propongono il test ma sono interessati ad approfondire l'argomento con uno strumento semplice e con spazi di interattività e autovalutazione. Questi strumenti favoriranno una scelta informata e consapevole sull'opportunità di accedere al test del portatore sano di fibrosi cistica.



Progetto adottato da:





Progetto strategico
2021-2023

EFFETTO KAFTRIO

Promosso e finanziato da FFC Ricerca
Si tratta di uno studio di efficacia e sicurezza di
Kaftrio nella vita reale di persone con fibrosi cistica
in stadio avanzato.



Responsabili:
Cesare Braggion
(Direzione Scientifica, Area Ricerca Clinica FFC Ricerca)

Ricercatore principale:
Sonia Volpi
(Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona)



Durata:
2 anni



Finanziamento totale:
€ 98.136

EFFETTO KAFTRIO Il progetto

Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione del farmaco Kaftrio sono stati condotti senza tenere in considerazione il suo effetto in persone con fibrosi cistica in forma avanzata. Lo scopo di questo studio multicentrico è valutare gli effetti di Kaftrio nel **medio e lungo termine** nelle persone con FC con malattia polmonare avanzata in termini di efficacia e di sicurezza.

Si tratta di uno **studio post-marketing**, cioè quella fase della ricerca clinica che inizia dopo l'immissione in commercio di un farmaco e viene usata per valutarne la sicurezza ed efficacia a lungo termine. Si basa su **studi osservazionali**, che raccolgono nel tempo tutti i dati sullo stato di salute di chi assume un farmaco.

Nello specifico, Effetto Kaftrio riguarderà quasi **200 persone** con FC in forma avanzata, di età uguale o maggiore di 12 anni portatori di una mutazione F508del in un allele e una mutazione a "funzione minima" sul secondo allele.

Nel 2021, dopo aver ricevuto l'approvazione dai Comitati Etici, alcuni Centri regionali FC hanno iniziato a **reclutare i pazienti** e raccogliere dati sullo stato nutrizionale, la funzione polmonare, le terapie antibiotiche, l'inserimento o l'uscita dalla lista d'attesa per il trapianto, gli effetti collaterali segnalati e l'eventuale interruzione o sospensione del farmaco.

L'obiettivo è confrontare i dati raccolti nei due anni precedenti e nei due anni successivi l'inizio della terapia con Kaftrio.



Progetto adottato da:





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

GIANNI MASTELLA STARTING GRANT (GMSG)

Progetto strategico
2022-2025

Promosso e finanziato da FFC Ricerca

Iniziativa di finanziamento partita nel 2022 per sostenere giovani scienziati/e che vorrebbero iniziare o consolidare la loro carriera nello studio della fibrosi cistica.



IL BANDO

Durata:
3 anni

Finanziamento totale:
€ 180.000



Il GMSG è intitolato al professor Gianni Mastella, cofondatore e a lungo direttore scientifico di FFC Ricerca

CHI HA PARTECIPATO

- Ricercatori e ricercatrici, **under 35** (per il 2022 nati dopo il 01/01/1987)
- Ricercatori **non strutturati**, ovvero che non abbiano un contratto a tempo indeterminato con un ente di ricerca, ma un contratto a termine o siano senza contratto.
- Ricercatori **italiani o stranieri** purché lavorino in un laboratorio di ricerca in Italia.

QUALI PROGETTI FINANZIA

- Progetti sulla FC che indagano le seguenti aree di ricerca:
 - Terapie innovative per correggere il difetto di base
 - Terapie personalizzate
 - Terapie dell'infezione broncopolmonare
 - Terapie dell'infiammazione polmonare
 - Ricerca clinica ed epidemiologica
- Solo **progetti monocentrici**: non sono consentiti partner, solo collaboratori, anche internazionali.

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEL BANDO

- Il budget a disposizione è di **180.000 euro tot** per coprire i costi della borsa di studio e delle attività di ricerca.
- Una quota del budget è messa a disposizione per coprire un eventuale **training formativo** della durata massima di 6 mesi, che può essere svolto in Italia o all'estero.
- I progetti sono valutati con la consueta procedura del **peer review**, una revisione tra pari che si avvale anche di esperti internazionali.

MOMENTI RILEVANTI DEL BANDO:



Alla chiusura del bando, il 15 marzo 2022, abbiamo ricevuto 15 candidature. Questa la suddivisione dei progetti, in aree di ricerca.

Area di ricerca	N° progetti	Genere dei ricercatori proponenti	Area geografica	Età media dei ricercatori	N° totale enti di ricerca
<ul style="list-style-type: none"> • Terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base • Terapie personalizzate • Terapie dell'infezione broncopolmonare • Terapie dell'infiammazione in FC • Ricerca clinica ed epidemiologica 	6	11 4		31 anni	9 2 1 Università Istituti di ricerca Ospedale

Questa la suddivisione dei candidati, secondo il loro genere, provenienza, età ed ente di appartenenza.

IN CHE FASE SIAMO

Al momento 4 dei **15 progetti** ricevuti sono in valutazione esterna, due appartengono all'area 1 - Terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, due all'area 3 - Terapie dell'infezione broncopolmonare. Sono stati individuati e contattati degli esperti internazionali che stanno valutando i progetti: entro il mese di giugno invieranno i loro commenti e i punteggi che permetteranno di stilare una graduatoria sul merito scientifico.

QUANDO VERRÀ FINANZIATO IL PROGETTO DEL GMSG

Il Comitato scientifico e la Direzione scientifica si incontreranno in riunione plenaria all'inizio di luglio per **discutere e selezionare** il progetto che riceverà il finanziamento, tenendo in considerazione le valutazioni degli esperti internazionali. Il progetto meritevole del finanziamento inizierà nel mese di settembre 2022. L'iniziativa GMSG sarà riproposta nei prossimi anni, in concomitanza del bando "classico" annuale.



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

Aree di ricerca



Difetto di base



Terapie Personalizzate



Infezione broncopulmonare



Infiammazione polmonare



Ricerca clinica

FFC
#1/2021

Esplorazione multiomica del lipidoma dell'epitelio bronchiale primario della FC e del suo ruolo nel recupero di CFTR

Studiare il contenuto lipidico e proteico dell'epitelio bronchiale in risposta al trattamento con Kaftrio per indagare i meccanismi del recupero di CFTR.

Responsabile:
Andrea Armirotti
(Istituto Italiano di Tecnologia, Genova)

Partner:
Elvira Sondo
(UOC Genetica Clinica, Ist. Gaslini, Genova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:

€12.000
Delegazione FFC Ricerca Valle Scrivia Alessandria
€50.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca Genova "Mamme per la ricerca"
€15.000
Delegazione FFC Ricerca di Prato
€15.000
Delegazione FFC Ricerca di Reggello Firenze
€29.000
Delegazione FFC Ricerca di Villa d'Alme Bergamo
€9.000
Associazione Corriere a perditato

FFC
#2/2021

Utilizzo di tecnologie CRISPR-Cas per revertire gli effetti delle mutazioni F508del e 2789+5G-A del gene CFTR

Nuove strategie di gene editing e mutazioni neutralizzanti per ripristinare la funzione di CFTR con mutazioni F508del e 2789+5G-A.

Responsabile:
Anna Cereseto
(CIBIO, Univ. Trento)

Partner:
Daniele Arosio
(Ist. Biofisica, CNR, Trento)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 103.450

Progetto adottato da:

€103.450
Together for Life' 2021

FFC
#3/2021

Verso lo sviluppo di terapie personalizzate per i pazienti FC con mutazioni di gating resistenti

Sintesi e test di nuovi modulatori attivi sulle mutazioni di gating (ultra-) rare e studio del loro meccanismo d'azione.

Responsabile:
Adriana Chilin
(Dip. Scienze del Farmaco, Univ. Padova)

Partner:
Gergely Lukacs
(Dept. Physiology McGill University, Montreal, Quebec, Canada)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€70.000

Progetto adottato da:

€70.000
Delegazione FFC Ricerca di Imola e Romagna

FFC
#4/2021

Stress ossidativo e autofagia in fibrosi cistica: nuovi approcci biochimici e di individuazione di farmaci

Selezione e test di molecole in grado di ripristinare la funzionalità di CFTR agendo sul bilancio ossidativo e sui parametri dell'autofagia in modelli FC.

Responsabile:
Giorgio Cozza
(Dip. Scienze Biomediche, Univ. Padova)

Partner:
Federica Rossin
(Dip. Biologia, Univ. Tor Vergata, Roma)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€104.000

Progetto adottato da:

€104.000
Delegazione FFC Ricerca della Franciacorta e Val Camonica

FFC
#5/2021

Valutazione *in vitro* di nuovi strumenti per la modifica (*editing*) sito-specifica di RNA messaggeri per proteina CFTR con mutazioni stop

Sviluppo di una nuova tecnica di *editing* genetico per correggere mutazioni stop sull'RNA messaggero del gene CFTR.

Responsabile:
Aldo Di Leonardo
(Dip. Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche, Univ. Palermo)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€99.500

Progetto adottato da:

€99.500
Delegazione FFC Ricerca di Palermo e Trapani

FFC
#6/2021

Ottimizzazione della previsione delle risposte cliniche ai modulatori della CFTR utilizzando le cellule primarie nasali in condizioni che rispecchiano lo stato infiammatorio del paziente FC

Studio dell'efficacia dei modulatori in concomitanza dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e valutazione del ruolo delle citochine pro-infiammatorie.

Responsabile:
Onofrio Laselva
(Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Univ. Foggia)

Partner:
Enza Montemitro
(Osp. Bambino Gesù, Centro FC, Roma)
Graziano Pesole
(Dip. di Bioscienze, biotecnologie e biofarmaceutica, Università degli Studi Aldo Moro, Bari)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€130.000

Progetto adottato da:

€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Novara
€30.000
Delegazione FFC Ricerca di Verona
€20.000
Delegazione FFC Ricerca di Alberobello
€21.000
Delegazione FFC Ricerca di Bologna
€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Ferrara
LOIFUR €10.000
Loifur
€33.000
Amici della Ritty

FFC
#7/2021

Attivazione integrinica monocitaria come test di valutazione farmacologica in fibrosi cistica - ulteriore analisi

La misurazione dell'attivazione di LFA-1 nei monociti in pazienti FC prima e durante il trattamento con Kaftrio (Trikafta) e Symkevi per monitorare l'efficacia delle terapie per la correzione di CFTR mutata.

Responsabile:
Carlo Laudanna
(Dip. Medicina, Univ. Verona)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€69.850

Progetto adottato da:

€10.000
Delegazione FFC Ricerca di Verbania V.C.O.
€20.000
Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Nichelino
€39.850
Delegazione FFC Ricerca di Sondrio Valchiavenna



Aree di ricerca



Defetto di base



Terapie Personalizzate



Infezione broncopolmonare



Infiammazione polmonare



Ricerca clinica

FFC
#8/2021

Therotyping della fibrosi cistica

Testare farmaci già in uso su cellule staminali epiteliali delle vie aeree nasali e corrispondenti organoidi di persone con FC con genotipi rari (therotyping).

Responsabile:
Marco Lucarelli
(Dip. di Medicina Sperimentale, Univ. Sapienza, Roma)

Partner:
Adriana Eramo
(Dip. Oncologia e Medicina Molecolare, Ist. Superiore Sanità, Roma)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 129.800

Progetto adottato da:

€30.000 Delegatione FFC Ricerca Boschi Sant'Anna Minerbe 'Alla fine esce sempre il sole'
€25.000 Delegatione FFC Ricerca di Alberobello
€20.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Bolzano
€25.000 Delegatione FFC Ricerca di Morbegno
€19.800 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Crotona 'Vita in te ci credo'
€10.000 Metropole

FFC
#9/2021

Ottimizzazione di analoghi del MKT-077 come inibitori allosterici della HSP70 combinati con correttori CFTR F508del: un approccio multi-farmaco per contrastare la fibrosi cistica

L'efficacia dei correttori di CFTR mutata è aumentata se somministrati in combinazione con inibitori della proteina HSP70: sintesi di nuovi inibitori della HSP70 e test della loro efficacia su modelli cellulari.

Responsabile:
Enrico Millo
(Dip. Medicina Sperimentale, Univ. Genova)

Partner:
Elena Cichero
(Dip. Farmacia, Univ. Genova)
Santina Bruzzone
(Dip. Medicina Sperimentale, Univ. Genova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 102.000

Progetto adottato da:

€102.000 Delegatione FFC Ricerca di Como Dongo

FFC
#10/2021

Mutazioni orfane presenti nei pazienti italiani: caratterizzazione della risposta ai modulatori di CFTR

Determinare la risposta di mutazioni orfane a modulatori di CFTR attraverso saggio su colture di cellule nasali per definire trattamenti personalizzati.

Responsabile:
Nicoletta Pedemonte
(UOC Genetica Medica, Ist. Gaslini, Genova)

Partner:
Renata Bocciardi
(DINOGLI, Univ. Genova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 130.000

Progetto adottato da:

€57.000 Delegatione FFC Ricerca di Genova
€8.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca Altomilanese - Legnano
€35.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Campiglione Ferlie
€30.000 Delegatione FFC Ricerca di Napoli

FFC
#11/2021

Studio dei bersagli alternativi per compensare la mancata funzione della proteina-canale CFTR

Studiare bersagli alternativi a CFTR in cellule delle vie aeree isolate da persone con FC e da persone non FC.

Responsabile:
Paolo Scudieri
(DINOGLI, Univ. Genova)

Partner:
Fabiana Ciciriello
(Osp. Bambino Gesù, Centro FC, Roma)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 104.000

Progetto adottato da:

€20.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Sandrio Tresivio Fonte 'In ricordo di Teresa'
€8.000 Delegatione FFC Ricerca di Codogno e Piacenza
€10.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca di Magenta
€11.000 Gruppo di sostegno FFC Ricerca Miriam Colombo - Ospedaletti
€15.000 Delegatione FFC Ricerca di Lucca
€40.000 Charity Dinner 'Respiri'

FFC
#12/2021

Inibizione farmacologica della resistenza alla colistina nei patogeni Gram-negativi della fibrosi cistica

Ottimizzare nuove molecole anti colistina resistenza e identificare nanoveicoli per il loro trasporto nel polmone FC.

Responsabile:
Fiorentina Ascenzioni
(Dip. Biologia e Biotecnologie, Univ. La Sapienza, Roma)

Partner:
Bruno Botta (Dip. Chimica e tecnologia del Farmaco, Univ. La Sapienza)
Mattia Mori (Dip. Biotecnologia, Chimica e Farmacia, Univ. Siena)
Stefano Salmasso (Dip. Farmacia e Scienze Farmacologiche, Univ. Padova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 84.040

Progetto adottato da:

€84.040 Delegatione FFC Ricerca di Vicenza

FFC
#13/2021

Probiotici: una strategia emergente contro le infezioni polmonari in FC

Selezionare e valutare tra i probiotici commerciali quelli per un efficace impiego in FC come strategia alternativa o complementare all'uso degli antibiotici.

Responsabile:
Giovanna Batoni
(Dip. Ricerca traslazionale, Univ. Pisa)

Partner:
Arianna Pompilio
(Dip. Scienze Mediche, orali e biotecnologiche, Univ. Chieti-Pescara)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 35.000

Progetto adottato da:

€35.000 Un respiro in più - Onlus e La mano tesa - Onlus

FFC
#14/2021

La regolazione della virulenza e dell'antibiotico resistenza mediata da piccoli RNA come bersaglio per lo sviluppo di terapie non tradizionali contro *Pseudomonas aeruginosa*

Sviluppare e testare acidi nucleici peptidici (PNA) capaci di inibire piccoli rna batterici (sRNA) per indurre sensibilità agli antibiotici nelle infezioni da *P. Aeruginosa*.

Responsabile:
Giovanni Bertoni
(Dip. Bioscienze, Univ. Milano)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 70.000

Progetto adottato da:

€20.000 Delegatione FFC Ricerca Brindisi Torre
€30.000 Delegatione FFC Ricerca di Prato
€20.000 Emanuela Cricri e amici della ricerca



Aree di ricerca



Defetto di base



Terapie Personalizzate



Infezione broncopulmonare



Infiammazione polmonare



Ricerca clinica

FFC
#15/2021

Affrontare la fago-resistenza per aumentare la solidità della terapia fagica nella cura delle infezioni batteriche in pazienti con fibrosi cistica (PhaCyf)

Studiare le funzioni batteriche responsabili della resistenza ai fagi e ampliare la collezione di fagi per aumentare le chance di successo della terapia fagica in FC.

Responsabile:
Federica Briani
(Dip. Bioscienze, Univ. Milano)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 21.000

Progetto adottato da:
€21.000
Associazione Trentina Fibrosi Cistica ODV. In ricordo di Pio Nicolini*

FFC
#16/2021

Valutazione delle proprietà antibatteriche del Kaftrio

Definire gli effetti antibatterici di Kaftrio e identificare specifici ceppi di *P. Aeruginosa* che possono rappresentare un fattore di rischio per l'efficacia di questo farmaco.

Responsabile:
Cristina Cigana
(Infection and CF Unit, Osp. San Raffaele, Milano)

Partner:
Daniela Girelli
(Osp. Policlinico, Lab. Microb. FC, Milano)
Ersilia Vita Fiscarelli
(Osp. Bambino Gesù, Lab. Microb. FC, Roma)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 104.000

Progetto adottato da:
€20.000
Delegazione FFC Ricerca di Roma Vaticano
€10.000
Delegazione FFC Ricerca di Napoli
€35.000
Delegazione FFC Ricerca di Moncalvo
€19.500
Delegazione FFC Ricerca di Vittoria Ragusa Siracusa
€19.500
Delegazione FFC Ricerca di Catania Mascalucia

FFC
#17/2021

Nuove combinazioni di farmaci contro le infezioni da micobatteri non tubercolari nella fibrosi cistica

Cercare nuove associazioni di farmaci per migliorare le terapie contro i micobatteri non tubercolari (MNT) e approfondire la conoscenza sullo stato di dormienza e ippocia.

Responsabile:
Lanfranco Fattorini
(Dip. Malattie infettive, Ist. Sup. Sanità, Roma)

Partner:
Emanuele Borroni
(Unità patogeni batterici emergenti, Ospedale San Raffaele, Milano)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 70.000

Progetto adottato da:
€15.000
Delegazione FFC Ricerca di Roma Pomezia
€55.000
Delegazione FFC Ricerca di Como Dongo

FFC
#18/2021

Nuove armi contro *Mycobacterium abscessus* e altri micobatteri non tubercolari

Valutazione estensiva dell'attività di un composto anti *Mycobacterium abscessus* precedentemente caratterizzato: test *in vitro* e *in vivo*.

Responsabile:
Pasca Maria Rosalia
(Lab. Microb. Molecola, Dip. Biologia e Biotecnologia, Univ. Pavia)

Partner:
Vladimir Makarov (Federal Research Center, Moscow); **Santiago Ramon-Garcia** (University of Zaragoza); **Enrico Tortoli** (Div. di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive - HSR, Milano)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 70.000

Progetto adottato da:
€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Codogno e Piacenza
€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Rovigo
€36.000
Delegazione FFC Ricerca di Belluno
€18.000
Latteria Montello

FFC
#19/2021

Targeting combinato della sfingosina-1-fosfato-liasi dell'ospite e del patogeno come strategia antimicrobica nella fibrosi cistica

Identificare inibitori dell'enzima sfingosina-1-fosfato liasi (SPL) per migliorare l'infiammazione polmonare e contestualmente compromettere la sopravvivenza di *Aspergillus fumigatus*.

Responsabile:
Barbara Cellini
(Dip. Medicina e Chirurgia, Univ. Perugia)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 69.750

Progetto adottato da:
€69.750
Delegazione FFC Ricerca di Bologna

FFC
#20/2021

Terapie prorisolutive per la fibrosi cistica mediante resolvina D1 e nanotecnologie: studi preclinici per la consegna alla clinica di formulazioni innovative

Testare con studi preclinici in modelli murini e cellulari l'azione della resolvina D1 (RVD1) e il suo trasporto con nanoparticelle per ridurre l'infiammazione e proteggere da danni polmonari.

Responsabile:
Antonio Recchiuti
(Dip. Scienze Mediche, orali e biotecnologiche, Univ. Chieti-Pescara)

Partner:
Alessandra Aloisi
(CNR, Ist. Microelettronica e i Microsistemi, Lecce)

Durata:
1 anno

Finanziamento totale:
€ 68.100

Progetto adottato da:
€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Napoli
€30.000
Delegazione FFC Ricerca di Treviso Montebelluna
€30.100
Delegazione FFC Ricerca di Acqui Terme

FFC
#21/2021

La salute psichica nei pazienti affetti da fibrosi cistica: il ruolo prognostico del temperamento, della personalità e degli stili di attaccamento

Indagare le caratteristiche temperamentali che contribuiscono all'esordio di disturbi dell'umore e di ansia attraverso test psicologici su pazienti FC.

Responsabile:
Gianluca Serafini
(DINOEMI, Univ. Genova)

Durata:
2 anni

Finanziamento totale:
€ 65.950

Progetto adottato da:
€8.000
Delegazione FFC Ricerca di Napoli
€45.000
Delegazione FFC Ricerca di Firenze
€12.950
Delegazione FFC Ricerca di Ascoli Piceno



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

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'OSR

COS'È?

Struttura centralizzata per la gestione di modelli sperimentali che simulano la FC 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'utilizzo e gestione di modelli animali.

DOVE?

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

I NUMERI DEL CFACORE:


13
anni di attività
del servizio


€ 2,3
milioni
investiti nel servizio
2009-2022


45
progetti FFC Ricerca
che hanno usufruito
del servizio


45
pubblicazioni
generate


5
gruppi di ricerca
hanno ricevuto
training formativi


84
partecipanti al webinar
di presentazione
del Servizio del
21 gennaio 2022



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

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.

IL SERVIZIO COLTURE PRIMARIE (SCP)



CHI È IL RESPONSABILE?

Elvira Sondo

Ricercatrice dell'Unità Operativa Complessa di Genetica Medica dell'Istituto G. Gaslini

CO-RESPONSABILE

Luis Galiotta

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

COS'È?

Laboratorio centralizzato dedicato alla preparazione e distribuzione di colture primarie di epitelio respiratorio, cioè cellule isolate da bronchi di polmoni espantati da individui sottoposti a trapianto di polmone (pazienti 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 Molecolare dell'Istituto G. Gaslini di Genova.

I NUMERI DEL SCP:



10

anni di attività
del servizio



€ 650.000

investiti nel servizio
2012-2022



40

gruppi di ricerca
che hanno usufruito
del servizio



27

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



110

bronchi ricevuti dai
Centri trapianti



62

partecipanti al webinar
di presentazione
del Servizio del
28 gennaio 2022



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

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.

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)

COS'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.

DOVE?

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

I NUMERI DEL CFDB:



9

anni di attività
del servizio



€ 196.000

investiti nel servizio
2013-2022



50

schede tematiche



1.300

articoli sull'efficacia
clinica degli interventi
in FC



6.319

utenti che hanno
visitato CFDB

93,5%

utenti internazionali

30%

utenti nella fascia
di età 25-30 anni

58%

utenti di sesso femminile



270%

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

2021

30%

di visite in più
nel 2021



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:

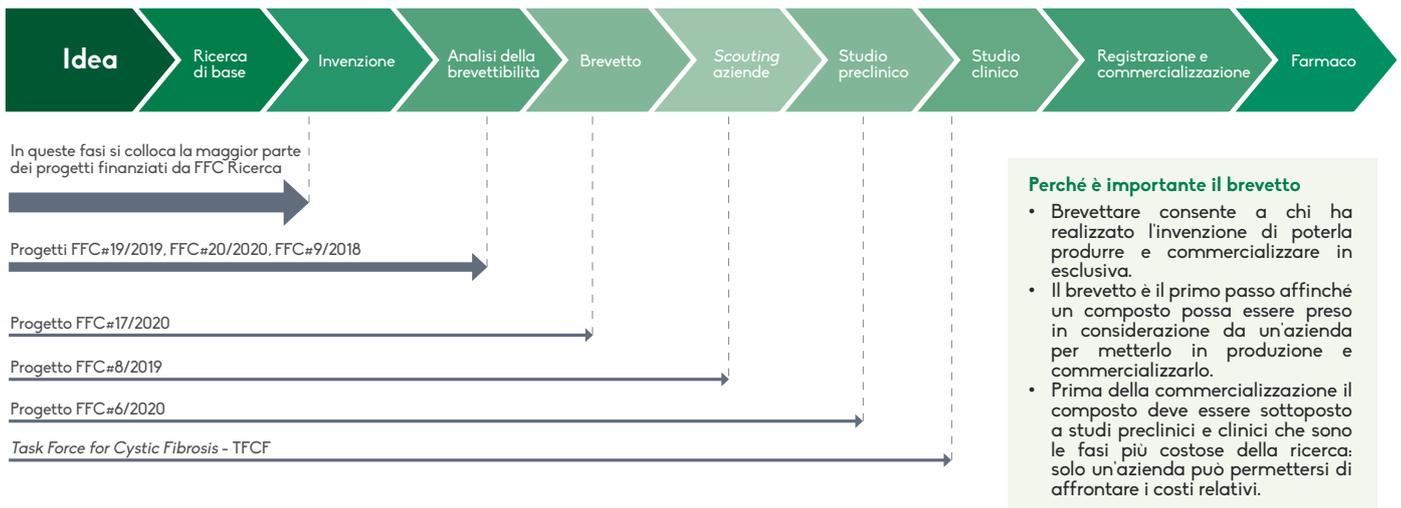
È sicuro? ➔ studio di Fase 1

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



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*.

Cod. progetto	Tipologia di progetto	Responsabile
FFC#4/2018	Verso l'identificazione di nuovi correttori basati su sistemi eterociclici azotati	Paola Barraja
FFC#9/2018	Studio del potenziale terapeutico di una DNasi polmonare ad azione prolungata per il trattamento della fibrosi cistica	Gianfranco Pasut
FFC#8/2019	Peptidi antimicrobici da pelle di anfibio per il trattamento della patologia polmonare nella fibrosi cistica: caratterizzazione funzionale <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Maria Luisa Mangoni
FFC#19/2019	Il gallo come agente antibatterico in fibrosi cistica: studi su modelli animali per il trasferimento di nuove formulazioni inalabili in clinica	Paolo Visca
FFC#6/2020	Valutazione della distribuzione e dell'attività di nuove molecole ad azione <i>readthrough</i> nel modello di topo e in altri sistemi di modello FC	Laura Lentini
FFC#17/2020	Piattaforme di veicolazione orale e polmonare per il riposizionamento di anakinra nella fibrosi cistica	Stefano Giovagnoli
FFC#20/2020	L'inibizione selettiva di HDAC6 quale nuova strategia per combattere l'infiammazione e il rimodellamento fibrotico nella fibrosi cistica	Vincenzo Summa

BREVETTI NEI QUALI FFC RICERCA È TITOLARE

FFC Ricerca è titolare di 8 tra domande e brevetti accettati, generati dai seguenti progetti:

- 5 dal TFCF
- 1 dal FFC#6/2020
- 1 dal FFC#8/2019
- 1 domanda di brevetto nazionale dal FFC#17/2020

Gli studi FFC#19/2019, FFC#20/2020, FFC#9/2018 sono nella fase di analisi di brevettabilità alla quale seguirà a breve la domanda di brevetto. Per un brevetto generato dal FFC#4/2018, FFC Ricerca sta acquistando dai titolari la propria quota di partecipazione.

BREVETTI GENERATI GRAZIE AI FINANZIAMENTI FFC RICERCA

In altri 14 brevetti FFC Ricerca non risulta come titolare, ma ha contribuito al finanziamento della ricerca che ha portato alla presentazione della domanda per la protezione della proprietà intellettuale.



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 ed è stata la responsabile organizzativa di un science center presso l'Università di Trieste. Si occupa dell'ideazione, organizzazione, coordinamento e realizzazione di iniziative scientifiche rivolte ai giovani e alla cittadinanza e 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

Dal 1993 al 2008 è responsabile del Servizio Clinico di Screening neonatale per la fibrosi cistica e della Struttura Semplice Funzionale Fibrosi Cistica dell'adulto del Centro Fibrosi Cistica di Verona. Sempre a Verona, è Professore a contratto presso la scuola di specialità in Genetica Medica dell'Università. Dal luglio 2018 è Dirigente Medico presso il Centro Fibrosi Cistica Istituto Gaslini di Genova. È responsabile del progetto strategico *1 su 30 e non lo sai* sull'offerta dello screening del portatore alla popolazione generale.

Attualmente ricopre il ruolo di direttore scientifico di FFC Ricerca.



Luis Galiotta

È stato per molti anni ricercatore, con ruolo di dirigente, presso il Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova. Dal 2017 fa attività di ricerca presso l'Istituto Telethon di Genetica e Medicina TIGEM di Pozzuoli (Napoli), in stretta collaborazione con l'Istituto G. Gaslini di Genova. Dal 2018 è professore associato in Genetica Medica presso l'Università di Napoli Federico II.

È impegnato nello screening di composti chimici per l'identificazione di modulatori farmacologici della proteina CFTR, essendo stato coordinatore e ora corresponsabile del progetto strategico *Task Force for Cystic Fibrosis*, in collaborazione con l'Istituto Italiano Tecnologia (IIT) di Genova.



Laura Lentini

Professore associato di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche presso l'Università degli studi di Palermo. Nel 1999 e nel 2000 ha ricevuto fondi dall'Università di Palermo sotto lo schema "Young Research Project"; è stata co-ricercatore finanziato dall'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro.

Per FFC Ricerca è la responsabile del progetto FFC#6/2020 relativo all'identificazione e validazione di nuove molecole ottenute da studi computazionali e saggi biologici per il superamento di codoni di stop prematuri in cellule FC.



Paola Michelozzi

Epidemiologa, Direttore della U.O.C. Epidemiologia Ambientale, Occupazionale e Registro Tumori del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio. Referente del Piano Nazionale Prevenzione Ondate di Calore del Ministero della Salute. Fa parte del gruppo collaborativo MCC (rete internazionale di ricerca sulle associazioni tra fattori di stress ambientale, clima e salute), dell'International Society of Environmental Epidemiology (ISEE), della task force Ambiente e Salute del Ministero Salute, del Comitato Scientifico Nazionale di Legambiente. È referente OMS per gli indicatori di sviluppo sostenibile sui rischi ambientali e del PRP, programma Ambiente, Clima e Salute del Lazio. Docente a master Universitari e corsi di formazione in epidemiologia per il SSN. Autrice di oltre 100 pubblicazioni scientifiche indicizzate.



Federico Cresta

Dirigente medico presso il Centro Fibrosi Cistica dell'Istituto Gaslini di Genova. Ha conseguito la specializzazione in pediatria con tesi riguardante l'impiego di LCI in pazienti affetti da FC e il dottorato di ricerca in Scienze Pediatriche con un progetto di definizione del teratipo in pazienti FC con mutazioni rare. Ha contribuito a svariati studi clinici rivolti a persone con FC, in particolare nel campo dei modulatori di CFTR.

È responsabile scientifico del progetto di divulgazione *Vite Salate*. Fa parte della SIFC e dell'ECFS-CTN (Rete europea dei trial clinici della Società Europea Fibrosi Cistica).



Nicoletta Pedemonte

Nel 2011 ha ottenuto la specializzazione in Patologia Clinica presso l'Università di Genova e da quest'anno è titolare di un Contratto di eccellenza come ricercatore presso il Laboratorio di Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova. Attualmente è dirigente sanitario biologo presso l'Istituto Gaslini di Genova. I suoi più recenti studi in fibrosi cistica riguardano la possibilità di identificare nuove proteine che costituiranno il bersaglio per trattamenti più efficaci e selettivi, mirati al ripristino della funzione della proteina mutata F508del e possibilmente di altri mutanti.

Attualmente ricopre il ruolo di vicedirettore 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.

Attuale componente della Direzione Scientifica di FFC Ricerca, per la gestione e promozione attività di ricerca clinica.

Hanno collaborato alla realizzazione 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, Cesare Braggion, Callisto Marco Bravi, Sandro Caffi, Francesco Cabello, Michele Gangemi, Giuseppe Lauria Pinter, Giuseppe Magazzù, Laura Minicucci, Patrizia Volpato

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

Presidente del Comitato scientifico
Paolo Bernardi

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
Tel. 345 6765735

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

Direzione di gestione
Giuseppe Zanferrari
Tel. 045 8127028 - giuseppe.zanferrari@fibrosicisticaricerca.it

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

Comunicazione
Responsabile: Valeria Merighi
I. Boarato, G. Bovi, S. Chignola, J. Bombana
Tel. 045 8123599 - 7026
valeria.merighi@fibrosicisticaricerca.it
isabella.boarato@fibrosicisticaricerca.it
giulia.bovi@fibrosicisticaricerca.it
stefania.chignola@fibrosicisticaricerca.it
jara.bombana@fibrosicisticaricerca.it

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

Ufficio stampa: Patrizia Adami
Tel. 348 3820355 - press@fibrosicisticaricerca.it

Raccolta fondi e rapporti con il territorio
Responsabile: Fabio Cabianca
G. Buemi, D. Cavazza, L. Fratta
Tel. 045 8123605 - 7032 - 7033 - 7029
fabio.cabianca@fibrosicisticaricerca.it
giusy.buemi@fibrosicisticaricerca.it
davide.cavazza@fibrosicisticaricerca.it
laura.fratta@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
Ancona - Fabriano	347 8638704
Ascoli Piceno	320 4792114
Asti - Moncalvo	339 5819218
Avellino	349 3940749
Bari - Alberobello	329 2113764
Belluno	0437 943360
Bergamo - Trescore Balneario	338 4276716
Bergamo - Villa D'almè	335 8369504
Biella	331 9028525
Bologna	348 1565099
Bologna - Crevalcore	380 6570161
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
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
Livorno	0586 808093
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 - 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
Altomilanese - Legnano	346 8515264 NEW
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	327 9151521
Bolzano - Val Badia	333 6911430
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 7784226
Crotone "Vita in te ci credo"	328 6146195
Ferrara - Comacchio	339 6511817
Foggia - Manfredonia	347 5012570
Foggia - San Giovanni Rotondo	340 8789661
Genova "Mamme per la ricerca"	333 4761744
Gorizia - Grado	328 6523404
Imperia	339 5073139
Imperia - Ospedaletti "Miriam Colombo"	335 5881657 NEW
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 - Vimercate	349 6706611
Napoli - Saviano	339 3185405
Padova - Urbana	347 0814872
Padova - Villa del Conte	333 9304431
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 - Melilli	333 2005089
Sondrio - Tresivio Ponte	366 7338007
Taormina	347 4222790
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
Verona "Rita"	347 6064471

fibrosicisticaricerca.it



Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



fondazioneffrcicerca



Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - Onlus
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, 23 anni, malato di fibrosi cistica.



Agenzia: NEWU

DONA IL TUO 5x1000

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



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.

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