

2014

Progetto FFC /TFCF "Task Force for Cystic Fibrosis"

Responsabile: *Luis Galletta* (Lab. Genetica Molecolare, Ist. G. Gaslini, Genova)

Partner: *Tiziano Bandiera* (Dip.to Drug Discovery, Istituto Italiano Tecnologie, IIT, Genova)

Ricercatori coinvolti: 20

Durata complessiva: 3,5 anni (marzo 2014 - luglio 2017)

Durata I fase: 1 anno (marzo 2014 - febbraio 2015)

Finanziamento: complessivo € 1.250.000; fase I € 200.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Siciliana Onlus con il contributo di € 20.000

Obiettivi:

Il progetto ha come obiettivo principale lo sviluppo di nuovi correttori e potenziatori per F508del ed eventualmente per altre mutazioni FC. Il progetto, della durata prevista di tre anni e mezzo, è articolato in tre fasi: 1) *Hit identification*; 2) *Hit to lead*; 3) *Lead optimization*.

Nella **prima fase**, di "*hit identification*" (identificazione dei composti attivi di partenza), che durerà un anno, si effettuerà lo screening di composti chimici a massima diversità strutturale. In particolare si utilizzerà una collezione di più di 11.000 composti disponibili presso l'IIT e scelti accuratamente sulla base di diversi criteri (in particolare, novità della struttura e assenza di gruppi chimici potenzialmente tossici). Per lo screening si utilizzerà un metodo già messo punto da anni nel laboratorio Gaslini e basato sull'utilizzo di cellule ingegnerizzate. Queste cellule sono state manipolate in laboratorio in modo da esprimere allo stesso tempo sia la proteina CFTR mutata sia un sensore fluorescente chiamato YFP (*yellow fluorescent protein*), una proteina che emette una luce gialla se opportunamente illuminata.

Nella **seconda fase**, di "*hit to lead*" (dal composto attivo di partenza al composto leader), inizierà il lavoro dei chimici dell'IIT. Per ciascun composto attivo di partenza (*hit*) verranno generati dei composti analoghi, in cui alla struttura chimica di partenza verranno apportate vari tipi di piccole modifiche. I nuovi composti, a gruppi di 20-30, saranno saggiati nel laboratorio Gaslini su cellule per determinare quale delle modifiche ha avuto un eventuale effetto migliorativo sull'attività del composto. Questi risultati saranno importanti per guidare la sintesi di nuovi composti presso l'IIT, alla ricerca di correttori e potenziatori dalle caratteristiche progressivamente migliori.

Nella **terza fase**, di "*lead optimization*" (ottimizzazione del composto leader) saranno scelti uno o due correttori (per eventuale azione correttiva combinata) ed un solo potenziatore, i migliori tra quelli sviluppati nella fase precedente. Questi composti saranno ulteriormente modificati chimicamente in maniera da generare molecole dotate della massima affinità, efficacia, stabilità e sicurezza. A questo scopo si effettueranno test di tossicità in modelli cellulari ed animali. Alla fine di questa fase si conta di ottenere dei composti con caratteristiche tali da rappresentare farmaci candidati (o una combinazione di farmaci) per lo sviluppo preclinico (PCD: *Preclinical Candidate Development*), premessa per passare poi alla sperimentazione clinica sull'uomo.

Il passaggio alle successive fasi avverrà solo se raggiunti gli obiettivi predefiniti della fase precedente.

Servizio "CFaCore" (Cystic Fibrosis Animal Core Facility)

Responsabile: *Alessandra Bragonzi* (Istituto di Ricerca San Raffaele, Milano)

Durata IIa fase: 3 anni (febbraio 2012 - gennaio 2015)

Finanziamento: € 512.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione FC Sardegna Onlus con il contributo di € 8.000

Descrizione e obiettivi:

Il servizio CFaCore, che affronta ora il suo secondo triennio di attività, offre un insieme di competenze, servizi e infrastrutture che consentono ai ricercatori impegnati in progetti di ricerca finanziati da FFC di utilizzare modelli murini pre-clinici di FC per studi di tipo patogenetico e terapeutico. L'obiettivo è quello di trasferire le conoscenze di base ad applicazioni pre-cliniche favorendo lo sviluppo di nuove strategie per il trattamento della FC.

Servizio "Colture Primarie"

Responsabile: *Luis Galletta* (Laboratorio Genetica Molecolare, Istituto "G. Gaslini", Genova)

Durata la fase: 3 anni (gennaio 2012 - dicembre 2014)

Finanziamento: € 210.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Abruzzo Onlus e Associazione "Sport per la Vita" Roseto degli Abruzzi con il contributo di € 13.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Siciliana Onlus con il contributo di € 30.000

Descrizione e obiettivi:

Il Servizio mette a disposizione dei ricercatori che si occupano di Fibrosi Cistica una raccolta di colture cellulari primarie ottenute da epitelio bronchiale sia da pazienti FC sia da soggetti di controllo. Si tratta di cellule derivate da bronchi di espianti polmonari di soggetti sottoposti a trapianto di polmoni. L'obiettivo è mettere a disposizione il materiale biologico e la competenza tecnica per permettere ai ricercatori della rete FFC la possibilità di usare un modello cellulare quanto più simile all'epitelio bronchiale del soggetto malato.

2013

FFC#15/2013

Effetti dell'acido lipoico sulla regolazione della proteostasi per il controllo dell'infiammazione in fibrosi cistica

Sperimentazione su modelli animali FC dell'acido lipoico, una molecola naturale dalle proprietà antiossidanti, per verificare le sue proprietà antinfiammatorie in FC

Responsabile: Daniela De Stefano (I.E.R.F.C. - Fondazione ONLUS c/o HSR, Milano)

Ricercatori coinvolti: 10

Durata: 1 anno

Finanziamento: € 43.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Lucana Onlus con il contributo di € 15.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Emiliana Onlus con il contributo di € 10.000

Progetto Adottato da LIFC Associazioni Regionali per la Campagna Nazionale FFC 2013 con il contributo di € 8.000

Obiettivi:

Abbiamo dimostrato che in FC il processo autofagico (processo fondamentale all'interno della cellula che consiste nel degradare in modo selettivo proteine o composti tossici) è deregolato e contribuisce all'instaurarsi del processo infiammatorio. I nostri risultati preliminari indicano che l'acido lipoico (LA), molecola naturale con effetti antiossidanti, previene l'infiammazione caratteristica della malattia in modelli animali di FC. Pertanto ipotizziamo che, prevenendo l'infiammazione, l'acido lipoico sia in grado di modulare l'autofagia. Valuteremo se questo accade prima su cellule e poi in topi FC che, trattati con LA, dovrebbero mostrare miglioramento dello stato infiammatorio e ripristino del normale processo autofagico. Questo studio rappresenta il primo approccio per identificare gli effetti benefici dell'acido lipoico in FC.

FFC#16/2013

Fosfodiesterasi tipo-4 (PDE4) e recettori β_2 adrenergici come potenziali bersagli farmacologici per ridurre l'infiltrazione neutrofilica e il danno polmonare nella fibrosi cistica. Studi preclinici e identificazione di biomarcatori di efficacia

Studio del meccanismo alla base della risposta esagerata dei neutrofili nel polmone FC e di molecole che possono riequilibrarla, per prevenire il danno del tessuto polmonare

Responsabile: Virgilio Evangelista (Dip. di Farmacologia Cellulare e Traslazionale, Consorzio Mario Negri Sud, Chieti)

Ricercatori coinvolti: 9

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 90.000

Progetto Adottato da LIFC Associazioni Regionali per la Campagna Nazionale FFC 2013 con il contributo di € 65.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Emiliana Onlus con il contributo di € 15.000

Obiettivi:

L'infiammazione sostenuta dai globuli bianchi (neutrofili) rappresenta il principale meccanismo patogenetico del deterioramento della funzione polmonare nella fibrosi cistica (FC). Le attuali terapie per la FC mancano di approcci specifici per modulare i due processi fondamentali dell'infiammazione neutrofilica, cioè: a) il reclutamento esagerato di neutrofili; b) le alterazioni funzionali dei neutrofili migrati nel polmone. Il razionale di questo progetto si basa sui risultati, ottenuti nell'ambito del progetto FFC#21/2011, di cui la presente proposta rappresenta la diretta continuazione. Nel loro insieme questi dati dimostrano che il blocco di enzimi chiamati Fosfodiesterasi tipo-4 (PDE4) e il supporto dato a questo blocco da recettori $\beta 2$ adrenergici sono due tappe importanti per mettere a freno il meccanismo di risposta esagerata dei neutrofili. Obiettivi principali: 1) definire il profilo farmacologico di inibitori di PDE4, da soli e in combinazione con agonisti $\beta 2$ adrenergici, in vitro, in neutrofili isolati da pazienti FC; 2) definire l'efficacia e i potenziali effetti collaterali della terapia combinata in un modello di topo FC o topo con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.

CFDB Cystic Fibrosis Data Base

Responsabile: *Roberto Buzzetti*

Durata: 1 anno

Finanziamento: € 50.000

Progetto Adottato da LIFC con le Associazioni Regionali per la Campagna Nazionale FFC 2012 con il contributo di € 24.000

Obiettivi:

Obiettivo di questo progetto è mettere in grado i professionisti, che si occupano dei problemi clinici e assistenziali dei pazienti FC, di valutare rapidamente e correttamente le informazioni scientifiche sull'efficacia clinica degli interventi in FC, con il duplice scopo A) di fornire una descrizione della situazione della ricerca clinica in FC, B) di presentare, a beneficio di chiunque si apprestasse a progettare nuovi studi, un quadro sintetico di ciò che già si conosce e di ciò che al contrario necessita di studi ulteriori. L'obiettivo specifico primario del progetto consiste dunque nel classificare in un sistema ordinato e facilmente fruibile (database) le Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura scientifica, facilitando le risposte ad alcuni quesiti, quali ad esempio: quali interventi si sono dimostrati efficaci, in quali pazienti e relativamente a quali esiti? In quanti e quali casi i risultati delle RS sono sufficientemente robuste, per numero di studi e di pazienti, per rilevanza degli esiti, per intensità e precisione dell'effetto? In che misura i risultati della letteratura permettono di prendere delle decisioni per determinate aree cliniche? Obiettivo secondario è la creazione di un analogo database degli studi primari (gli studi originali che sono confluiti nelle Revisioni Sistematiche) sia conclusi che ancora in corso, tentando di evidenziare lo stato dell'arte delle evidenze disponibili per affrontare i numerosi quesiti clinici posti dalla FC. Tale database è strutturato in un sito web che viene messo a disposizione di tutta la Comunità Scientifica internazionale.

2012

FFC#2/2012

Sviluppo di nuove strategie per la correzione del difetto di trasporto di cloruro nella fibrosi cistica

Responsabile: *Luis Galletta* (Lab. Genetica Molecolare, Ist. "G. Gaslini", Genova)

Ricercatori coinvolti: 13

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 160.000

Progetto Adottato da LIFC Associazione Lucana Onlus con il contributo di € 30.000

Obiettivi:

Il ripristino del trasporto di cloruro nelle cellule epiteliali delle vie aeree è uno dei principali obiettivi per la terapia del difetto di base nella fibrosi cistica (FC). Questo risultato può essere ottenuto direttamente attraverso la correzione farmacologica della proteina mutata, CFTR. Il recupero pieno della funzione di CFTR con la mutazione deltaF508 richiede però il trattamento combinato con due tipi di composti diversi, potenziatori e correttori. Infatti la mutazione deltaF508 provoca due tipi di problemi a carico della proteina CFTR: un difetto di attività e un difetto di maturazione. Una strategia alternativa per la FC passa attraverso la stimolazione di un'altra proteina canale, TMEM16A, anch'essa capace di trasportare cloruro. Il progetto si propone di: 1) identificare nuovi composti chimici, appartenenti alla famiglia degli aminoariltiazoli (AAT), che hanno la capacità di funzionare sia da correttori sia da potenziatori; verranno sintetizzate nuove molecole di AAT da saggiare su cellule con espressione della proteina CFTR mutata; attraverso modifiche progressive della struttura chimica di tali composti si cercherà di migliorarne l'efficacia terapeutica su cellule epiteliali bronchiali ottenute da pazienti FC. 2) studiare la funzione e regolazione della proteina TMEM16A per valutarne la capacità di compensare il deficit di CFTR nei pazienti FC.

FFC#15/2012

L'eme-ossigenasi 1(HO-1) come modulatore della patologia polmonare associata alla fibrosi cistica

Responsabile: *Valeria Raia* (Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli)

Ricercatori coinvolti: 15

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 110.000

Progetto Adottato da LIFC con le Associazioni Regionali per la Campagna Nazionale FFC con il contributo di € 42.000

Obiettivi:

Come conseguenza del difetto di funzione della proteina CFTR mutata i pazienti FC presentano uno stress ossidativo, una complessa alterazione della fisiologia cellulare e un quadro infiammatorio cronico che predispone ad infezioni e colonizzazione batterica con progressivo danno polmonare. Il nostro gruppo ha scoperto che i polmoni FC esposti a batteri, virus o altri insulti, non sono in grado di indurre in maniera efficiente una particolare risposta difensiva svolta da HO-1 (eme-ossigenasi) e CO (monossido di carbonio). Si tratta di un meccanismo cellulare importante che una volta attivato modula i processi di ossidoriduzione, la risposta infiammatoria, la formazione di autofagosomi e la neutralizzazione dei batteri. Con questo progetto ci proponiamo di studiare quanto il difetto di HO-1/CO contribuisca allo sviluppo della patologia polmonare FC. A questo scopo utilizzeremo a) linee cellulari isolate da pazienti FC che verranno manipolate geneticamente o farmacologicamente per stimolare la risposta HO-1/CO; b) biopsie da polipo nasale di pazienti con FC e c) modelli murini di FC per studiare l'efficacia ex vivo e in vivo di questo approccio terapeutico. Inoltre intendiamo testare se il trattamento con farmaci che 1) sono in grado di stimolare questa risposta difensiva e 2) sono già utilizzati per altre patologie, possa migliorare la patologia polmonare FC.

2010**FFC#4/2010**

Relazione funzionale fra il controllo di qualità, la degradazione e l'esportazione della proteina CFTR dal reticolo endoplasmatico mediante il complesso multiproteico COP11: nuovi candidati terapeutici per correggere il traffico intracellulare della DF508-CFTR basati sulla interferenza dell'RNA

Responsabile: Alberto Luini (The Telethon Institute of Genetics and Medicine, TIGEM)

Ricercatori coinvolti: 5

Durata: 1 anno

Finanziamento: € 45.000

Progetto Adottato totalmente da LIFC Associazione Siciliana Onlus

FFC#7/2010

Proprietà strutturali dei domini intracellulari della CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

Responsabile: Oscar Moran (Istituto di Biofisica CNR, Genova)

Ricercatori coinvolti: 7

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 90.000

Progetto adottato da LIFC Associazione Toscana Onlus con il comitato provinciale di Livorno con il contributo di € 8.000

FFC#19/2010

Analisi metabolomica mediante spettrometria in risonanza magnetica nucleare: un nuovo approccio alla comprensione dell'infiammazione ed al monitoraggio della terapia farmacologica in bambini e giovani adulti con fibrosi cistica

Responsabile: *Paolo Montuschi* (Dip. Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)

Ricercatori coinvolti: 10

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 45.000

Progetto adottato da LIFC Associazione Lucana Onlus con il contributo di € 15.000

FFC#22/2010

Interazioni tra piastrine e leucociti nell'infiammazione della fibrosi cistica: possibili sbocchi terapeutici

Responsabile: *Mario Romano* (Dip. Scienze Biomediche, Università di Chieti-Pescara, Chieti)

Ricercatori coinvolti: 18

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 60.000

Progetto adottato totalmente da LIFC Associazione Lucana Onlus

2009

FFC#21/2009

Meccanismi dell'attività battericida nei macrofagi umani ed influenza delle mutazioni CFTR

Responsabile: *Paola Del Porto* (Dip. di Biologia cellulare e dello Sviluppo - Università degli Studi "La Sapienza" - Roma)

Ricercatori coinvolti: 6

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 25.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC Associazione Laziale Onlus con il contributo di € 12.500

FFC#23/2009

Modulazione dell'infiammazione intestinale ed extraintestinale in lattanti con fibrosi cistica come

conseguenza di una precoce manipolazione della microflora intestinale

Responsabile: *Alfredo Guarino* (Dip.to di Pediatria - Università degli Studi "Federico II" Napoli)

Ricercatori coinvolti: 15

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 30.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC Associazione Toscana Onlus con il contributo di € 15.000

FFC#14/2009

Sviluppo di un nuovo peptide antimicrobico specifico per batteri Gram-negativi. Studio della sua efficacia in modelli di infezione polmonare da P. aeruginosa e profilo farmacologico

Responsabile: *Alessandro Pini* (Dip. di Biologia Molecolare - Sezione di Chimica Biologica - Università di Siena)

Ricercatori coinvolti: 5

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 65.000

Progetto Adottato totalmente da Lega Italiana FC Associazione Toscana Onlus con Kiwanis Club e famiglia Papini - Prato

2008

FFC#2/2008

Basi funzionali e strutturali del meccanismo molecolare dei potenziatori della CFTR

Responsabile: *Oscar Moran* (CNR - Istituto di Biofisica - Genova)

Ricercatori coinvolti: 2

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 95.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC Onlus - Associazione Toscana Onlus con Kiwanis Club, Prato con il contributo di € 50.000

FFC#4/2008

Ricerca di nuovi elementi regolatori nella regione del promotore del gene CFTR

Responsabile: *Pietro Pucci* (CEINGE - Biotecnologie Avanzate s.c.a r.l. - Napoli)

Ricercatori coinvolti: 13

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 85.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC Associazione Lucana Onlus con il contributo di € 25.000

FFC#7/2008

Patogenicità di Burkholderia cenocepacia: interazioni sinergiche con Pseudomonas aeruginosa ed adattamento all'ospite FC.

Responsabile: Annamaria Bevivino (ENEA C.R. Casaccia - Biotecn. Agroindustriale e Protezione della Salute)

Ricercatori coinvolti: 5

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 65.000

Progetto Adottato totalmente da Lega Italiana FC Associazione Siciliana Onlus

FFC#9/2008

Studio longitudinale sulla selezione ed evoluzione dei meccanismi di resistenza di Pseudomonas aeruginosa in relazione al trattamento antibiotico in pazienti con fibrosi cistica

Responsabile: Anna Silvia Neri (Centro Reg. FC - Dip. Pediatria - Osp. Meyer - Firenze)

Ricercatori coinvolti: 10

Durata: 1 anno

Finanziamento: € 40.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC Onlus - Associazione Toscana Onlus con Kiwanis Club, Prato e Famiglia Papini, Prato con il contributo di € 25.000

2007

FFC#3/2007

Disegno Computazionale, Studio Biochimico, Sintesi e Screening di Chaperoni Farmacologici quali Correttori della Δ F508-CFTR

Responsabile: Mauro Mazzei (Università di Genova, Dip. Scienze Farmaceutiche)

Ricercatori coinvolti: 12

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 45.000

Progetto Adottato totalmente da Associazione Siciliana Fibrosi Cistica Palermo

FFC#13/2007

Nuovi approcci sperimentali di terapia anti-infiammatoria per la patologia polmonare basati sulla strategia "decoy" del Fattore di Trascrizione

Responsabile: Giulio Cabrini (Ospedale di Verona - Lab. Patologia Molecolare)

Ricercatori coinvolti: 15

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 60.000

Progetto Adottato totalmente da Associazione Veneta Fibrosi Cistica

2006

FFC#4/2006

Functional and structural basis of the molecular mechanism of CFTR potentiators: towards therapeutic feasible molecules

Responsabile: Oscar Moran (CNR - Istituto di Biofisica Genova)

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 45.000

Progetto Adottato da Lega Italiana FC (progetto Madri per la ricerca) con il contributo di € 24.500

FFC#12/2006

Community-acquired MRSA and hospital-acquired MRSA in cystic fibrosis patients: a study regarding antibiotic susceptibility, epidemiology, natural history and clinical relevance.

Responsabile: Silvia Campana Centro Fibrosi Cistica Ospedale Meyer Firenze

Durata: 1 anno

Finanziamento: € 17.000

Progetto Adottato integralmente da Lega Italiana Fibrosi Cistica Associazione Veneta

FFC#16/2006

Effect of correctors of defective CFTR on the Pseudomonas aeruginosa-dependent inflammatory response in respiratory epithelial cells

Responsabile: *Maria Cristina Dehecchi* (Lab Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche Istituti Ospitalieri Verona)

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 43.000

Progetto Adottato integralmente da Lega Italiana Fibrosi Cistica Associazione Veneta

FFC#1/2005

Ruolo della proteina di interazione NHERF nella regolazione dell'attività e della espressione della proteina – canale CFTR

Responsabile: *Prof. Valeria Casavola* (Università di Bari)

Finanziamento: € 60.000

Progetto Adottato parzialmente da Comitato Provinciale FC di Agrigento Associazione Siciliana FC con il contributo di € 8.000

FFC#12/2005

La lipoxina A4 nella fibrosi cistica: biosintesi e trasduzione del segnale.

Responsabile: *Mario Romano* (Università "G. D'Annunzio" - Chieti)

Finanziamento: € 40.000

Progetto Adottato integralmente da Associazione Siciliana FC

FFC#4/2004

Ruolo dei recettori di Adenovirus nell'attivazione dei percorsi della proteinchinasi attivata da fitogeni e del fattore nucleare -kB nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie umane.

Responsabile: *Dott.ssa Tamanini* (Centro Fibrosi Cistica – Verona)

Finanziamento: € 15.000

Progetto Adottato totalmente da Associazione Veneta FC

FFC#11/2004

Valutazione della patogenicità di ceppi ambientali e clinici di Burkholderia cepacia complex isolati ed in presenza di Ps. aeruginosa

Responsabile: Dott.ssa Bevivino (ENEA – Casaccia – Roma)

Finanziamento: € 30.000

Progetto Adottato parzialmente da Associazione Laziale FC con il contributo di € 15.000 e da Associazione Lombarda FC con il contributo di € 4.000

FFC#14/2004

Interazione in vitro tra batteri patogeni della fibrosi cistica e cellule epiteliali che esprimono la proteina CFTR.

Responsabile: Dott.ssa Dehecchi (Centro Fibrosi Cistica – Verona)

Finanziamento: € 45.000

Progetto Adottato totalmente da Associazione Veneta FC

FFC#17/2004

Infiammazione ed apoptosi nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica: ruolo di NF- κ B e dei suoi geni bersaglio.

Responsabile: Dott.ssa Zazzeroni (Dip. Medicina Sperimentale – Univ. De L'Aquila)

Finanziamento: € 60.000

Progetto Adottato integralmente da Siciliana FC