

REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 26 ottobre 2005 - Deliberazione N. 1431 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria. - **Approvazione progetto: "Programma di sorveglianza clinico - genetica per l'identificazione precoce di pazienti affetti da fibrosi cistica in Campania e delle complicanze. Studi in gruppi a rischio". Con allegato.**

PREMESSO CHE

- la Legge 548/93 : " Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi cistica " prevede l'istituzione dei Centri Regionali di Riferimento per la Fibrosi Cistica con funzioni di prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione dei malati e ricerca sulla Fibrosi Cistica ;

- con delibera n. 1168 del 16 marzo 2001 la Giunta Regionale Campania istituiva, ai sensi della Legge n. 548/93, presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" - Dipartimento Clinico di Pediatria Generale e Specialistica ed Area Funzionale di Geriatria del Dipartimento Assistenziale di Medicina Interna , Geriatria, Patologia Cardiovascolare ed Immunologia e Cardiochirurgia - il Centro di riferimento regionale per la Fibrosi Cistica in Campania;

- con delibera n.233del 16 febbraio 2005 nel succitato Centro di Riferimento è stato inserito il CEINGE-Biotecnologie avanzate di Napoli , società consortile senza fini di lucro il cui capitale, interamente pubblico, è detenuto per il 60% dalla Regione Campania attraverso l'E.F.I. S.p.A che ha maturato una consolidata e documentata esperienza nel campo della tipizzazione molecolare della Fibrosi Cistica ed è pertanto in grado di completare le attività del Centro di riferimento regionale per la Fibrosi Cistica in Campania

- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 1999 (G.U.R.I. n. 170 del 22 luglio 1999). prevede tra l'altro, per la Fibrosi Cistica, l'individuazione di portatori asintomatici in famiglie con almeno un componente affetto da Fibrosi Cistica; tale identificazione dei portatori, allo stato, è essenzialmente basata sull'analisi molecolare ;

- che con Delibera CIPE del 05 dicembre 2003 veniva stanziata la somma di Euro 250.346,67 per progetti di ricerca sulla Fibrosi Cistica;

- che con Decreto Dirigenziale n.373 del 01 dicembre 2004 veniva impegnata la suddetta somma in favore del Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica dell'A.O.U.P. Federico II;

VISTA

- la nota di trasmissione del progetto di ricerca : " Programma di sorveglianza clinico - genetica per l'identificazione precoce di pazienti affetti da fibrosi Cistica in Campania e delle complicanze. Studi in gruppi a rischio. ", con la richiesta di erogazione del finanziamento così come deliberato dal CIPE, firmata dai responsabili delle tre strutture che compongono il Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica e controfirmata dal Direttore Generale dell'A.O.U.P. Federico II;

CONSIDERATO CHE

- il progetto di ricerca : " Programma di sorveglianza clinico - genetica per l'identificazione precoce di pazienti affetti da fibrosi Cistica in Campania e delle complicanze. Studi in gruppi a rischio.", proposto con la nota succitata , risponde a quanto previsto dalle disposizioni legislative vigenti;

DELIBERA

- di approvare il progetto di ricerca : " Programma di sorveglianza clinico - genetica per l'identificazione precoce di pazienti affetti da Fibrosi Cistica in Campania e delle complicanze. Studio in gruppi a rischio.

di erogare la somma prevista dalla Delibera CIPE del 05 dicembre 2003, e già impegnata con D.D. del 01 dicembre 2004, con successivo D.D. in favore del Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica dell'A.O.U.P. Federico II ;

di inviare per il seguito di competenza al Settore Assistenza Sanitaria e al Settore Stampa e Documentazione.

Il Segretario

Brancati

Il Presidente

Bassolino

***RICHIESTA DI FINANZIAMENTO DI RICERCA AI SENSI DELLA LEGGE
548 del 23 dicembre 1993**

Annualità: 2002-2003

Titolo del progetto di Ricerca: Programma di sorveglianza clinico-genetica per l'identificazione precoce di pazienti affetti da Fibrosi Cistica in Campania e delle complicanze. Studi in gruppi a rischio.

Struttura proponente:

Centro Regionale Fibrosi Cistica Regione Campania c/o:

- 1) Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II". Responsabile Scientifico: Prof. Salvatore Auricchio.
- 2) Unità Specialistica Fibrosi Cistica dell'adulto, Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze cardiovascolari ed immunologiche, Università di Napoli "Federico II": Responsabile Scientifico: Prof. Franco Rengo
- 3) CEINGE Biotecnologie avanzate, scarl, Napoli. Responsabile Scientifico: Prof. Francesco Salvatore.

Background

Nella popolazione caucasica la Fibrosi Cistica (FC) rappresenta la malattia genetica autosomica recessiva a prognosi grave più frequente, con incidenza nel mondo di 1:2500 nati vivi e nel Mediterraneo di circa 1:3500 nati vivi, e di un portatore ogni 26-27 individui. La FC è una malattia cronica, evolutiva, plurisistemica che interessa pancreas, intestino, fegato, tratto respiratorio, ghiandole sudoripare e apparato genitale. La caratteristica fondamentale è l'alta viscosità e secchezza delle secrezioni mucose da cui deriva l'ostruzione dei dotti bronchiali associata a infezioni a livello del tratto respiratorio, ispessimento del succo pancreatico ed elevati livelli di cloro nel sudore. Caratteristica della malattia è che le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono estremamente variabili. Alcuni malati possono presentare precocemente gli aspetti polmonari della malattia (infezioni respiratorie ricorrenti) e le manifestazioni gastrointestinali quali l'ileo da meconio alla nascita e la sindrome da malassorbimento secondaria all'insufficienza pancreatica; altri hanno sintomi respiratori modesti e contenuti fino all'adolescenza (tosse saltuaria, sinusite, poliposi nasale), con quadro digestivo normale; per altri ancora i sintomi predominanti sono quelli dell'epatopatia o del diabete. In età adulta vengono oggi diagnosticate forme di malattia che hanno come manifestazione quasi esclusivamente l'infertilità maschile dovuta all'assenza congenita dei dotti deferenti (CBAVD) oppure, in entrambi i sessi, episodi di pancreatite ricorrente. Recentemente, anche la colangite sclerosante primitiva, nell'adulto, è stata considerata una delle forme di FC atipica (Sheth et al., Hum Genet, 2003). Fino a vent'anni fa la sopravvivenza non superava l'età pediatrica. Da alcuni anni, con il progredire delle tecniche diagnostiche e terapeutiche, più del 50% sopravvive fino all'adolescenza e all'età adulta.

La malattia è determinata da mutazioni del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) identificato nel 1989 sul braccio lungo del cromosoma 7, che codifica per una proteina denominata CFTR, con funzione di canale del cloro. L'alterazione della proteina secondaria alle mutazioni (a tutt'oggi nel mondo se ne riconoscono più di 1000 causali di malattia) determina un'alterazione nella composizione della secrezione delle ghiandole esocrine con diversi quadri di espressione clinica. L'elevato numero di mutazioni del gene CFTR comporta una notevole eterogeneità fenotipica causata dal diverso grado di danno funzionale della proteina. Tuttavia, la relazione tra mutazioni e fenotipo clinico non è così stretta, tanto che la predittività del genotipo rispetto alla sua manifestazione clinica rimane ancora oggi prevalentemente confinata alla condizione pancreatica ma non a quella respiratoria. Le varianti geniche associate con uno stato di insufficienza pancreatica sono classificate come "severe" (gravi), quelle associate a sufficienza pancreatica come "mild" (lievi). Le prime, se presenti in omozigoti sono generalmente associate ad un quadro clinico pienamente espresso, le seconde, anche se presenti in eterozigoti composta con un allele "severo" consentono il mantenimento di una parziale sufficienza pancreatica. Tuttavia, anche se i malati con pancreas sufficiente presentano condizioni generali più favorevoli ed in generale una migliore aspettativa di vita, la situazione respiratoria può variare del tutto indipendentemente dallo stato pancreatico. Studi più recenti sulla correlazione genotipo-fenotipo hanno dimostrato che fattori genetici "modulatori" differenti dal CFTR sono probabilmente in causa nel condizionare il destino del prodotto proteico o della funzione ad esso legato e quindi della malattia. Non va trascurata l'influenza di fattori ambientali, quali l'esposizione al fumo passivo e l'inquinamento atmosferico, ma anche la compliance al trattamento, la dieta e la precocità di diagnosi, che possono alterare il decorso della malattia, soprattutto per quanto concerne la patologia polmonare.

Fino ad alcuni anni fa, la diagnosi di FC si basava sulla positività del test del sudore in presenza di almeno una delle seguenti condizioni quali pneumopatia cronica, insufficienza pancreatica, ileo da meconio, familiarità per la malattia; oggi, la diagnosi deve essere sospettata anche di fronte ad alcune situazioni atipiche in cui le manifestazioni dominanti o di presentazione possono essere quelle non classiche. Tra queste si annoverano la sindrome acuta da perdita di sali o l'alcalosi metabolica cronica nel bambino piccolo, la cirrosi epatica colestatica isolata, la pancreatite ricorrente o cronica isolata, la poliposi nasale con sinusite cronica, gli equivalenti meconiali come manifestazione d'esordio, le bronchiectasie diffuse fino all'infertilità maschile da azoospermia ostruttiva nell'adolescente e nell'adulto. Recentemente anche la colangite sclerosante primitiva sembra correlata a mutazioni del gene CFTR. In questi casi il test del sudore, che rimane a tutt'oggi il criterio più sensibile e più specifico per la diagnosi di conferma o di esclusione della malattia può risultare borderline/normale. In questi casi l'analisi molecolare del gene CFTR mediante tecniche di scanning o di sequenziamento diretto delle regioni codificanti permette di identificare anche mutazioni rare nella maggior parte dei pazienti FC o delle forme correlate: numerose sono in tal senso le segnalazioni in letteratura.

Questo insieme di conoscenze ha da anni aperto il dibattito sulla definizione diagnostica di Fibrosi Cistica. La questione non ha evidentemente solo implicazioni di natura nosologica ma soprattutto coinvolge la gestione del malato, la strategia delle cure, la consulenza genetica, nonché aspetti sociali (anche correlati alla tipologia di assistenza cui i pazienti FC hanno diritto). In attesa di analizzare i criteri di fattibilità per un programma di prevenzione di massa nella Regione Campania, è quindi fondamentale sviluppare programmi di screening clinici non nel periodo strettamente neonatale.

L'analisi delle mutazioni e, dove queste non sono identificabili, l'analisi dei polimorfismi di restrizione del DNA in stretto legame con il gene CFTR, hanno permesso una vasta applicazione delle scoperte della genetica molecolare per la diagnosi del portatore e per la diagnosi prenatale. In particolare, la diagnosi prenatale, offerta a una coppia di genitori il cui figlio ha ricevuto una diagnosi di FC, viene fatta oggi analizzando il DNA estratto da biopsia dei villi coriali intorno alla decima settimana di gestazione. Sulla base delle esperienze riportate da buona parte della letteratura internazionale si può ipotizzare che un programma di screening debba essere rivolto ad una popolazione realmente motivata quale quella costituita dai familiari degli affetti. Su questa linea si pone lo screening del portatore FC con modello "a cascata" offerto a parenti in età riproduttiva senza limiti di grado di parentela e ai partners di parenti affetti da FC. A partire dai genitori di un malato la sensibilizzazione e quindi l'offerta del test si estende alla parentela per coinvolgere progressivamente un numero sempre maggiore di coppie. Una corretta informazione sulla natura genetica della malattia, corredata da adeguata consulenza genetica, deve sempre precedere qualunque tipo di offerta del test.

Le recenti osservazioni sui soggetti adulti con infertilità da CBAVD (assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti) o storia di pancreatite ricorrente non ereditaria correlate a mutazioni del gene CFTR come causa di malattia apparentemente diversa dalla FC, con possibilità di porre una relazione tra quantità di proteina correttamente processata e gravità delle manifestazioni cliniche, hanno drammaticamente reso necessario rivedere l'inquadramento nosografico della malattia. Sulla base dell'assetto genetico del gene FC, è attualmente identificabile un continuum di manifestazioni cliniche che vanno dal quadro classico di FC (insufficienza pancreatica, broncopneumopatia cronica), sino alla

normalità, passando attraverso quadri intermedi di FC atipica (senza insufficienza pancreatica, ad esordio generalmente più tardivo, con test del sudore normale/border-line), CBAVD con manifestazioni respiratorie , generalmente lievi, CBAVD senza manifestazioni respiratorie. A queste manifestazioni cliniche si associano quadri isolati , prevalentemente in età pediatrica ,di sindrome da perdita di sali o di colangite sclerosante, tipica del neonato/ lattante associate a mutazioni non severe e ad un fenotipo non classico. Per questi casi il ricorso a molteplici test di supporto può permettere di giungere ad una diagnosi di probabilità che consente di mettere in atto misure mirate di trattamento e follow-up, nonché di diagnosi definitiva di FC, con forti implicazioni soprattutto in termini di prognosi e di consulenza genetica.

Obiettivi della ricerca:

- 1) Identificazione delle forme "atipiche" di Fibrosi Cistica; ricerca, mediante scanning dell'intera regione codificante del gene CFTR delle mutazioni responsabili di malattia nelle forme già note di CF atipica (agenesia dei dotti deferenti, pancreatiti ricorrenti, cirrosi, etc.).
- 2) Studio di nuove forme potenzialmente correlate alla FC (es. colangite sclerosante primitiva) e definizione delle mutazioni del gene CFTR specificamente associate alla malattia.
- 3) Identificazione, attraverso lo screening "a cascata" di portatori di mutazioni del gene CFTR, che rientrerebbero quindi nello spettro della FC, nell'ambito di gruppi "a rischio"; questi sono rappresentati da soggetti con manifestazioni cliniche isolate che pongono il sospetto di FC atipica.
- 4) Messa a punto di metodi per la quantificazione della capacità secretiva residua del CFTR in pazienti affetti da FC. Cio' potrà servire a stabilire una correlazione tra genetica, quadro clinico (in particolare nelle forme atipiche su menzionate) e funzione residua del CFTR.
- 5) Sviluppo di metodologie preliminari per l'analisi di proteine espresse da colture di cellule di pazienti CF rispetto a soggetti normali
- 6) Determinazione del genotipo di pz adulti con FC ed ostruzione bronchiale parzialmente reversibile.

Metodologie:

a) Identificazione di pazienti con specifiche caratteristiche cliniche ed esame del loro genotipo. Lo studio sarà effettuato su tutti pazienti che afferiscono alle strutture cliniche (Dipartimento di Pediatria e Cattedra di Geriatria) con presenza di sintomi suggestivi di FC tipica e con sintomi suggestivi di forme atipiche di FC quali *infertilità maschile, pancreatite cronica ricorrente, bronchectasie diffuse, cirrosi biliare senza o scarsi sintomi respiratori, sinusite cronica e poliposi nasale (non allergica) isolate, fratelli/sorelle di FC senza sintomi per i pazienti di età < e > 18 anni; sindrome da perdita di sali, colangite sclerosante, per i pazienti di età < 18 anni.* Ai legali rappresentanti di ciascun paziente sarà richiesto il consenso informato. La definizione di un protocollo diagnostico prevede, in presenza di tali sintomi, dopo avere escluso con ragionevole certezza altre malattie quali discinesia ciliare, deficit immunitari, allergia o altro, e dopo avere effettuato una attenta valutazione clinico-anamnestica, come primo approccio il test del sudore effettuato mediante ionoforesi pilocarpinica di Gibson e Cooke, che rimane a tutt'oggi la prova diagnostica più sensibile. La misurazione del Cloro e del Sodio e il rapporto cloro/sodio sono riferiti ai valori di riferimento classici; nei casi di valori borderline sarà effettuata l'analisi di mutazioni. (Nelle condizioni di diagnosi incerta la misurazione in vivo della differenza di potenziale elettrico della mucosa nasale basale e sotto stimolo può essere sufficiente a discriminare tra FC e non FC). Il grado di compromissione polmonare sarà definito mediante indagini strumentali basate sullo studio radiologico del torace, esame TAC polmonare e dei seni paranasali associati allo studio della microbiologia del tratto respiratorio, studi di funzionalità respiratoria. Altri test di supporto nella presentazione atipica si basano sull'inquadramento della funzione pancreatica mediante tests non invasivi quali dosaggio dell'elastasi fecale e della steatorrea mediante steatocrito. Il dosaggio della calprotectina fecale e il test della dialisi rettale con identificazione di markers dell'infiammazione quale dosaggio dell'ossido nitrico possono ulteriormente contribuire alla identificazione

di coinvolgimento intestinale nelle forme ad espressione clinica non classica. Sarà inoltre previsto un programma di follow-up a medio e lungo termine.

b) Analisi molecolare

L'analisi delle mutazioni del gene CFTR sarà effettuata su DNA estratto da cellule circolanti, in due step (Castaldo et al., Ann Hum Genet 2005): nella prima fase saranno ricercate le mutazioni più frequenti nelle popolazioni del sud Italia, impiegando un pannello che, da studi preliminari, presenta una detection rate di circa l'80-85%; nei pazienti negativi, o con una sola mutazione identificata, sarà effettuato lo scanning dell'intera regione codificante del gene mediante sequenziamento diretto. Nei casi in cui, in presenza di un forte sospetto clinico l'analisi molecolare risulti negativa (o parzialmente negativa), saranno ricercate macrodelezioni del gene CFTR (mediante PCR quantitativa seguita da rivelazione in elettroforesi capillare). Altro aspetto della ricerca riguarda il pattern d'espressione di proteine da parte di cellule in coltura da pazienti CF rispetto a soggetti normali; saranno impiegati sistemi di coltura cellulare (brushing nasale) e tissulali (frammenti biotici da polipi nasali); l'analisi delle proteine sarà effettuata principalmente attraverso tecnologie di elettroforesi bidimensionale e identificazione di proteine in spettrometria di massa.

c) Messa a punto di metodi per la quantificazione della capacità secretiva residua del CFTR.

Pazienti con diagnosi accertata di FC, di ambo i sessi, età compresa tra 3 mesi e 18 anni e tipo di mutazione a carico del CFTR nota verranno considerati eligibili per lo studio. Previo ottenimento del consenso informato da parte dei genitori/tutori per ogni paziente verrà redatta una scheda apposita per raccogliere i principali dati clinici descrittivi del fenotipo includendo: storia clinica, grado di compromissione della funzione respiratoria, pancreatico ed intestinale, indici di flogosi e nutrizionali, tipo di mutazione. Per ogni paziente verranno prelevati tre frammenti biotici di mucosa rettale. Appena raccolti, i frammenti verranno posti in un buffer a 4°C con la seguente composizione (mmoli/L): NaCl 127, KCl 5, D-glucosio 5, MgCl₂ 1, piruvato sodio 5, HEPES 10, CaCl₂ 1.25, e albumina (10g/L) e trasferiti rapidamente (massimo 10 minuti) in laboratorio per la valutazione funzionale dell'attività del CFTR. Ogni singolo frammento verrà montato, facendo attenzione ad orientare correttamente il lato mucosale Vs lato sierosale, in specifiche camere di Ussing con un volume totale di 1mL e superficie esposta 0.9mm² (CHM4, WORLD PRECISION INSTRUMENTS, Sarasota, FL, USA). Entrambi i lati del frammento biotico verranno continuamente perfusi con una soluzione a 37°C, pH 7.4 composta da: (mmoli/L) NaCl 145, KH₂PO₄ 0.4, K₂HPO₄ 1.6, D-glucosio 5, MgCl₂ 1, gluconato di Ca 1.3. I seguenti parametri elettrici: differenza di potenziale elettrico (PD), intensità di corrente di corto circuito (I_{sc}), conduttanza del tessuto (G) verranno registrati per lo studio del trasporto transepiteliale di acqua e ioni mediante un apparecchio automatico (DVC 100, World Precision Instrument) prima e dopo l'aggiunta di fattori stimolanti la secrezione. La I_{sc} è misurata in microampere per cm², G in millisiemens per cm², PD in millivolts. Gli esperimenti verranno effettuati in circuito aperto. I valori del voltaggio transepiteliale V_{te} verranno riferiti al lato sierosale dell'epitelio. La resistenza transepiteliale R_{te} verrà determinata applicando impulsi di corrente alternata. L'equivalente corrente di corto circuito I_{sc} verrà calcolata secondo la legge di Ohm dal V_{te} e dal R_{te} ($I_{sc} = V_{te} / R_{te}$) dopo un'appropriata correzione per le resistenze del liquido. Dopo un periodo di 30 minuti di stabilizzazione del tessuto verranno aggiunti allo scopo di evitare interferenze sul segnale elettrico: indometacina (10µmoli/L) sul versante basolaterale per inibire la sintesi endogena di cAMP e amiloride (10µmoli/L), sul lato luminale, allo scopo di inibire l'assorbimento di Na. Per determinare l'entità della

secrezione di Cl mediata da CFTR, verrà misurato il potenziale negativo di membrana indotto dall'aumento dei livelli intracitoplasmatici di cAMP, in risposta all'esposizione accoppiata di isobutil-metilxantina, IBMX (100µmoli/L, sul lato basolaterale) e a forsfolina (1µmoli/L, basolaterale). Nel colon dei soggetti sani, la secrezione di Cl è incrementata dalla coattivazione colinergica, che determina attivazione dei canali basolaterali del K; questi canali forniscono una forza elettrogenica per l'uscita di Cl dal CFTR. Nei pazienti con FC, con mutazioni a carico del CFTR "loss of function" l'attivazione colinergica non è in grado di indurre la secrezione di Cl e ciò determina un'inversione positiva del potenziale di membrana, dovuta alla secrezione di K, in assenza della contemporanea secrezione di Cl. Per aumentare la forza elettrogenica per la secrezione di Cl nei mutanti CFTR che conservano una funzione residua del canale del Cl, verrà misurata la risposta secretiva al carbachol (100µmoli/L, basolaterale) dopo stimolazione con IBMX e forsfolina. Il valore medio dell'intensità della secrezione massima riscontrata in ogni singolo frammento biotico del paziente ottenuta dopo 60 minuti di esposizione alla forsfolina e misurata in microAmp/cm² verrà confrontato a quello ottenuto in soggetti controllo (non affetti da FC) di pari età. I diversi livelli di funzionalità del CFTR riscontrati da questa valutazione in vitro verranno correlati con le caratteristiche cliniche del paziente (Pearson correlation coefficient).

d) Identificazione del rischio di down-regulation beta-recettoriale di pazienti adulti con FC

L'ostruzione bronchiale nel paziente adulto affetto da FC può presentare un'ostruzione bronchiale parzialmente reversibile soprattutto nei soggetti con una moderata compromissione respiratoria. Potrebbe trattarsi di un evento analogo a quello osservato nell'asma bronchiale dove esistono sottogruppi a rischio di desensibilizzazione al beta stimolo o con persistente risposta al medesimo sulla scorta di una precisa base farmacogenetica, che è qui sintetizzata: l'omozigosi Arg16 si associa nel 97.8% dei casi con Gln27 e comporta una migliore risposta bronchiale all'albuterolo mentre l'associazione a Gly16 comporta un'elevata downregulation del beta-recettore. Glu27 (ma non Gln27) si associa con resistenza alla downregulation purchè coesista Arg16. In pratica, ArgArg16 è una combinazione fenotipicamente rilevante come tale, però anche la situazione GlyGly16 lo è sul versante opposto, quello del rischio di downregulation. Questi dati, una volta acquisiti, permettono di identificare soggetti asmatici con diverso rischio di down regulation betarecettoriale. Le condizioni di eterozigosi permettono di verificare se esista un continuum nel fenomeno della downregulation. Si effettuerà quindi sui pazienti adulti con FC un'analisi di prevalenza dei 3 pattern genici indagati (Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly) per verificare l'ipotesi che l'ostruzione parzialmente reversibile sia progressivamente meno comune dal primo al terzo.

Bibliografia

- 1) Anguiano A et al. 1992. JAMA, 267: 1794-7
- 2) Konstan MW et al 1994 Am J Respir Crit Care Med, 150: 448-54
- 3) Khan TZ et al. 1995. Am J Respir Crit Care Med, 151: 1075-82
- 4) Colin AA et al. 1996. Chest, 110:440-5
- 5) Durieu I. et al. 1995. Medicine, 74:42-7
- 6) Dork T et al. 1997 Hum. Genet 100:365-77
- 7) Castellani C et al. 1999. Respir Med, 93: 869-75
- 8) Cohn J A et al. 1998 NEJM, 339: 653-8
- 9) Sharer N et al. 1998. NEJM, 339: 645-52
- 10) Castellani C et al. 1999. Pediatric Pulmonol, S 19, 213
- 11) Castellani C et al. 1999 Am J Gastroenterol, 25: 1993-95
- 12) Hall IP et al., 1995. Lancet 345:1213-1214.
- 13) Liggett SB, 2000. Am J Respir Crit Care Med, 161: S197-201.

Risultati attesi

- 1) Identificazione di pazienti con forme atipiche di Fibrosi Cistica, definizione del loro genotipo ed identificazione di mutazioni specificamente associate a queste forme
- 2) Potenziamento della consulenza genetica e dello screening “a cascata” dei portatori, anche nelle famiglie con forme atipiche della malattia
- 3) Sviluppo di metodi per la quantificazione della capacità secretiva residua del CFTR in pazienti affetti da FC.
- 4) Identificazione di profili di espressione di proteine peculiari dei pazienti CF

Ricadute del Progetto:

L'individuazione di casi atipici di Fibrosi Cistica con l'identificazione di mutazioni peculiari e l'implementazione di nuove metodiche di diagnosi consentiranno di aumentare il numero di diagnosi di Fibrosi Cistica in Campania che è ancora sottostimato, utilizzando, tra l'altro, strategie di prevenzione basate sull'analisi sequenziale, a macchia d'olio, dei parenti di pazienti affetti da Fibrosi Cistica sia tipica che atipica. La messa a punto di metodi per la quantificazione della capacità secretiva residua del CFTR in pazienti affetti da FC potrà servire a stabilire una correlazione tra genetica, quadro clinico (in particolare nelle forme atipiche su menzionate) e funzione residua del CFTR.

Tempi previsti per lo svolgimento della ricerca

Durata complessiva del progetto: 2 anni; la data di inizio coinciderà con l'erogazione della I quota di finanziamento da parte della Regione Campania; dopo il I anno di attività le Unità Operative forniranno una relazione scientifica esaustiva sull'andamento delle attività progettuali; al termine del progetto sarà presentata una relazione completa delle attività progettuali, ed il rendiconto completo delle spese effettuate.

Scheda finanziaria

Budget totale richiesto per i 2 anni	Euro 250.346,67
I anno	50% dell'importo totale
II anno	50% dell'importo totale

Ripartizione del budget:

a) Dipartimento di Pediatria:	Euro 83449 totali
b) CEINGE, Biotecnologie avanzate	Euro 83449 totali
c) Dipartimento di Medicina Clinica	Euro 83449 totali

Ripartizione del budget totale per voci di spesa

a) Dipartimento di Pediatria

Attrezzature	0
Personale a contratto	25%
Missioni e viaggi di studio	5%
Reagenti e consumabili	60%
Spese generali	10%

b) CEINGE, Biotecnologie avanzate

Attrezzature	0
Personale a contratto	25%
Missioni e viaggi di studio	0%
Reagenti e consumabili	55%
Spese generali	20%

c) Unità Specialistica Fibrosi cistica dell'adulto, Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze cardiovascolari ed immunologiche, Università di Napoli "Federico II":
Responsabile Scientifico: Prof. Franco Rengo

Attrezzature	25%
Personale a contratto	25%
Missioni e viaggi di studio	0
Reagenti e consumabili	50%
Spese generali	0

Ciascuna Unità operativa del progetto potrà variare, entro i limiti del 10% del budget totale, la ripartizione sulle voci di spesa, motivando, all'atto della relazione finale, l'eventuale rimodulazione.

Personale impegnato nella ricerca**a) Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli “Federico II”**

- 1) Salvatore Auricchio, Professore Ordinario di Pediatria
- 2) Riccardo Troncone, Professore Ordinario di Pediatria
- 3) Valeria Raia, Ricercatore
- 4) Angela Sepe, contrattista

b) CEINGE, Biotecnologie avanzate

- 1) Francesco Salvatore, Professore Ordinario di Biochimica Umana
- 2) Giuseppe Castaldo, Professore Ordinario di Biochimica Clinica
- 3) Margherita Ruoppolo, Professore Associato di Biochimica
- 4) Rossella Tomaiuolo, Ricercatore
- 5) Olga Scudiero, Ricercatore
- 6) Francesca Catanzano, Borsista CEINGE
- 7) Marianna Caterino, Dottorando di ricerca
- 8) Ausilia Elce, Dottorando di ricerca
- 9) Giuseppe Cardillo, Dottorando di ricerca
- 10) Fabiana Bellitti, Dottorando di ricerca

c) Unità Specialistica Fibrosi cistica dell’adulto, Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze cardiovascolari ed immunologiche, Università di Napoli “Federico II”

- 1) Franco Rengo, Professore Ordinario di Geriatria
- 2) Pasquale Abete, Professore Associato di Geriatria
- 3) Vincenzo Carnovale, Contrattista
- 4) Stefania Del Vecchio, Specializzanda

Qualificazione delle Strutture proponenti e partecipanti

L'attività clinica e di ricerca nel campo della FC in Regione Campania è tradizionalmente iniziata da oltre un ventennio presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università "Federico II", cui si sono affiancati il CEINGE-Biotecnologie avanzate di Napoli, e il Dipartimento di Medicina Clinica e Patologia Cardiovascolare ed Immunitaria dell'Università "Federico II", strutture che oggi costituiscono il Centro Regionale FC per la Campania.

a) Il Dipartimento di Pediatria

L'attività assistenziale del Dipartimento di Pediatria consiste in ricoveri in regime di day-hospital, in regime ordinario di degenza, controlli ambulatoriali, ricoveri d'urgenza secondo le disposizioni del Centro di Emergenza Regionale e collaborazione con i Centri Chirurgici Italiani specializzati per il trapianto polmonare ed epatico. Il Dipartimento attualmente rappresenta per numero di pazienti assistiti, come si evince dai dati epidemiologici riportati dal Registro Italiano dell'Istituto di Statistica Medica e Biometria di Milano, il I Centro per l'Italia Meridionale; attualmente, presso l'Unità Specialistica Pediatrica, sono seguiti in regolare follow-up 200 pazienti affetti da FC. Presso il Dipartimento di Pediatria sono disponibili servizi dedicati alla cura dei pazienti quali il laboratorio che dispone di un'area di circa 1400 mq, le unità specialistiche di gastroenterologia, cardiologia, endocrinologia, chirurgia pediatrica, epatologia, endoscopia e motilità gastro-intestinale, radiologia pediatrica. Si avvale, inoltre, di servizi collegati entro l'Azienda Ospedaliera Universitaria quali Clinica Ostetrica e Ginecologica, Neuroradiologia, Clinica ORL, Neuropsichiatria infantile, Area Funzionale di Microbiologia, Servizio di Igiene Dentale, con competenze specifiche acquisite per l'assistenza ai pazienti con FC. Provvede, inoltre, anche a compiti di tipo assistenziale garantiti per tutti i pazienti con FC quali prescrizione di farmaci, presidi sanitari e quanto altro necessario per la cura e l'assistenza ai malati secondo le disposizioni della Legge nazionale 548/93, organizzazione dell'assistenza domiciliare; organizzazione del servizio di psicologia per i pazienti e le famiglie; rapporti con le associazioni di volontariato; attività di formazione e aggiornamento sulla FC degli operatori sanitari della Regione Campania. Il personale dedicato all'assistenza ai pazienti con FC consta di 3 medici, 2 fisioterapisti della riabilitazione respiratoria, 1 assistente sociale, 1 dietista, 1 neuropsichiatra, 1 personale dedicato alla segreteria sociale e all'archiviazione ed elaborazione dei dati dei pazienti mediante specifici data-base. Dal punto di vista scientifico, i principali temi di ricerca svolti negli ultimi anni presso il Dipartimento di Pediatria includono numerosi progetti di ricerca che hanno consentito di migliorare la conoscenza dei diversi aspetti clinici della malattia. Tali progetti hanno riguardato soprattutto la correlazione genotipo/fenotipo, l'approccio diagnostico e terapeutico di alcune complicanze quali diabete, osteoporosi, l'identificazione di nuovi possibili approcci terapeutici quali l'uso di probiotici e di acidi grassi nell'evoluzione della malattia, il trattamento di alcune complicanze quali reflusso gastro-esofageo e disturbi della motilità gastro-intestinale, ma anche lo studio di nuovi modelli sperimentali per la modulazione dell'infiammazione nel polmone. In particolare, sono stati implementati, in collaborazione con il Child Health Institute di Londra, alcuni progetti di ricerca sulla modulazione della risposta infiammatoria a stimoli antigenici batterici o alimentari mediante studi di coltura in vivo su tessuto respiratorio ed intestinale, con possibili implicazioni terapeutiche.

Le attività di ricerca hanno condotto a diverse pubblicazioni; qui di seguito sono elencate le principali pubblicazioni degli ultimi anni::

- 1) Bossi, F. Battistini, C. Braggion, EC Magno, A. Cosimi, G. Candusso, R. Gagliardini, L. Giglio, A. Giunta, GL. Grzincich, M. La Rosa, M. Lombardo, V. Lucidi, A. Manca, G. Mastella, P. Moretti, R. Padoan, F. Pardo, V. Raia, L. Romano, D. Salvatore, G. Taccetti, M. Zanda. Italian Cystic Fibrosis Registry: 10 years of activity. *Epidemiol. Prev.* 1999; 23: 5-16
 - 2) P. Villari, L. Iacuzio, EA Vozzella, V. Raia, I. Torre. The epidemiology of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients: the results of a study including the genotypic typing of the strains isolated. *Ann Ig* 1999; 11: 501-6
 - 3) V. Raia, L. Maiuri, G.de Ritis, B. De Vizia, L. Vacca, R. Conte, S. Auricchio, M. Londei. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Res.* 2000; 47:344-50
 - 4) B. Santini, M. Antonelli, A. Battistini, S. Bertasi, M. Collura, I. Esposito, L. Febbraio, L. Ferrero, L. Iapichino, V. Lucici, A. Manca, CL Pisconti, G. Pisi, V. Raia, L. Romano, C. Romano, I Grazioli, G. Melzi. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic chronic insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig. Liver Dis.* 2000; 32: 406-11
 - 5) M. Cotellessa, L. Minicucci, MC. Diana, F. Prigione, L. Di Febbraio, R. Gagliardini, A. Manca, F. Battistini, G. Taccetti, G. Magazzù, R. Padoan, G. Pizzamaglio, V. Raia, L. Iapichino, C. Cardella, G. Grzincich. V. Lucidi, G. Tuccio, E. Bignamini, D. Salvatore, L. Lorini. Phenotype/ genotype correlation and cystic fibrosis related diabetes mellitus (a Multicenter Study). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1087-93.
 - 6) L. Maiuri, C. Ciacci, V. Raia, L. Vacca, I. Ricciarelli, F. Raimondi, S. Auricchio, S. Quaratino, M. Londei. FAS engagement driver apoptosis of the enterocytes of coeliac patients. *Gut* 2001;48:418-424
 - 7) Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, Raia V. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.* 2003;28:125-32.
 - 8) De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J. Parenter Enteral Nutr* 2003;27:52-7.
 - 9) Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI, Nugnes R, Valerio G, Ciccarelli G, Franzese A. Diabetes in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2004;5:199-201
 - 10) Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, Guarino A. Intestinal inflammation is a frequent feature of Cystic Fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:813-9.
-

11) Doring G, Hoiby N , Consensus Study Group Early intervention and prevention of lung disease in Cystic Fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 67-91

b) Il CEINGE-Biotecnologie avanzate, scarl

Il CEINGE-Biotecnologie avanzate di Napoli, anche in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche dell'Università "Federico II" si occupa da oltre 10 anni della caratterizzazione genotipica dei pazienti FC, nonché dell'analisi dei portatori e della diagnosi prenatale su DNA estratto da villi coriali o amniociti. E' inoltre impegnato nella diagnostica molecolare delle forme atipiche della malattia e nella diagnostica molecolare finalizzata alla prevenzione della malattia (ad esempio nelle coppie di consanguinei, nelle coppie che ricorrono a tecniche di fecondazione assistita, etc.). In stretta intesa con le strutture cliniche si occupa anche di attuare la consulenza genetica multidisciplinare ai pazienti FC e alle famiglie. Ad oggi il CEINGE, che è tra l'altro il "Centro di riferimento regionale per la biologia molecolare clinica, genetica di laboratorio e diagnostica molecolare di malattie congenite del metabolismo" effettua oltre 1000 diagnosi molecolari all'anno, per pazienti della regione Campania ma anche (in particolare diagnosi prenatali, diagnosi di linkage e ricerca di mutazioni rare) per diverse altre Regioni (Basilicata, Puglia, Molise, etc.). Nel campo della ricerca il CEINGE collabora attivamente con altre strutture italiane (Istituto Superiore di Sanità, Centri regionali CF delle regioni Veneto, Lombardia, Lazio, Basilicata, Puglia) anche attraverso progetti di ricerca finanziati da numerosi Enti pubblici e privati (Ministero della Salute, ISS, MIUR, Consorzio Interuniversitario Biotecnologie, Fondazione Veneta CF, Regione Molise) ed estere (Università di Leuven, Università Paris 7, etc.) su progetti relativi allo studio di correlazioni tra genotipo ed espressione clinica della malattia, geni modulatori del fenotipo CF, ricerca di macrodelezioni del gene CFTR e ricerca di mutazioni introniche, sviluppo di metodologie innovative per la diagnostica molecolare, sviluppo del controllo di qualità interlaboratorio, etc., che hanno consentito, negli ultimi anni di pervenire a numerose pubblicazioni su riviste internazionali, alcune delle quali qui di seguito elencate.

- 1) Castaldo G., Rippa E., Raia V., Salvatore D., Massa C., De Ritis G., Salvatore F. Clinical features of cystic fibrosis patients bearing rare genotypes. *J Med Genet.* 1996;33:73-6.
- 2) Castaldo G., Rippa E., Sebastio G., Raia V., Ercolini P., De Ritis G., Salvatore D., Salvatore F. Molecular epidemiology of cystic fibrosis mutations and respective haplotypes in southern Italy evaluated with an improved semiautomated robotic procedure. *J Med Genet.* 1996;33: 475-9.
- 3) Castaldo G., Rippa E., Salvatore D., Sibillo R., Raia V., de Ritis G., Salvatore F. Severe liver impairment in a cystic fibrosis-affected child homozygous for the G542X mutation. *Am J Med Genet.* 1997;69:155-8. Review
- 4) Rendine S., Calafell F., ..., Salvatore F., Castaldo G., ..., Piazza A. Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. I. Regional distribution. *Ann Hum Genet.* 1997;61: 411-24.
- 5) Castaldo G., Fuccio A., Cazeneuve C., Picci L., Salvatore D., Raia V., Scarpa M., Goossens M., Salvatore F. Detection of five rare cystic fibrosis mutations peculiar to Southern Italy: implications in screening for the disease and phenotype

- characterization for patients with homozygote mutations. *Clin Chem*. 1999;45:957-62.
- 6) Castaldo G., Fuccio A., Cazeneuve C., Picci L., Salvatore D., Scarpa M., Goossens M., Salvatore F. A novel nonsense mutation (Y849X) in the CFTR gene of a patient from Southern Italy. *Hum Mutat*. 1999;14:272.
 - 7) Castaldo G., Martinelli P., Massa C., Fuccio A., Grosso M., Rippa E., Paladini D., Salvatore F. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: a case of twin pregnancy diagnosis and a review of 5 years' experience. *Clin Chim Acta*. 2000;298:121-33. Review.
 - 8) Castaldo G., Fuccio A., Salvatore D., Raia V., Santostasi T., Leonardi S., Lizzi N., La Rosa M., Rigillo N., Salvatore F. Liver expression in Cystic Fibrosis could be modulated by genetic factors different from the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator genotype. *Am J Med Genet*. 2001;98:294-7.
 - 9) Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in Cystic Fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet*. 2002;111: 88-95. Review
 - 10) Taruscio D., Falbo V., Florida G., Salvatore M., Pescucci C., Cantafora A., Marongiu C., Baroncini A., Calzolari E., Cao A., Castaldo G., Dagna Bricarelli F., Guanti G., Nitsch L., Pignatti PF., Rosatelli C., Salvatore F., Zuffardi O. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic tests in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:915-21
 - 11) Castaldo G., Polizzi A., Tomaiuolo R., Cazeneuve C., Girodon E., Santostasi T., Salvatore D., Raia V., Rigillo N., Goossens M., Salvatore F. Comprehensive cystic fibrosis mutation epidemiology and haplotype characterization in southern Italy population. *Ann Hum Genet* 2005;69:15-24.
 - 12) Polizzi A, Francavilla R, Castaldo G, Santostasi T, Tomaiuolo R, Manca A, De Robertis F, Mappa L, Oliverio FP, Salvatore F, Rigillo N. Phenotypic expression of genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients carrying the 852del22 mutation. *Am J Med Genet* 2005;132:434-40.
 - 13) Salvatore D., Tomaiuolo R., Vanacore B., Elce A., Castaldo G., Salvatore F. Isolated elevated sweat chloride concentrations in the presence of the rare mutation S1455X: an extremely mild form of CFTR dysfunction? *Am J Med Genet* 2005 (in press).
 - 14) Vankeerberghen A., Scudiero O., Salvatore F., Macek M., Castaldo G., Pignatti PF., De Boeck K., Cassiman JJ., Cuppens H. Distribution of human beta-defensin polymorphisms in different control and cystic fibrosis populations. *Mol Cell Probes* 2005 (in press)
 - 15) Salvatore D., Tomaiuolo R., Abate R., Vanacore B., Manieri S., Mirauda MP., Scavone A., Schiavo MV., Castaldo G., Salvatore F. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis with hypochloremia in a boy with the rare D579G mutation. *J Cyst Fibrosis* 2004; 3:135-6.

c) Unità Specialistica Fibrosi cistica dell'adulto, Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze cardiovascolari ed immunologiche, Università di Napoli "Federico II": Responsabile Scientifico: Prof. Franco Rengo

Nel 1995 è stata attivata presso l'Area Funzionale (AF) di Geriatria del "Dipartimento Clinico di Medicina Interna, Geriatria, Patologia Cardiovascolare ed Immunitaria e Cardiochirurgia" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) dell'Università di Napoli Federico II la "Unità Specialistica FC dell'Adulto", dedicata all'assistenza di pz di età ≥ 18 anni, al fine di assicurare la continuità assistenziale ai pz seguiti dalla "Unità Specialistica FC Pediatrica" diretta dal Prof. S. Auricchio ed operante presso questo

Policlinico dal 1986 che, unitamente al CEINGE, costituiscono il “Centro di riferimento regionale della FC.

I p.l. di RO e DH dedicati all’Unità Specialistica FC dell’Adulto sono ubicati al 3[^] p. dell’Ed. 2 dell’AOU, nell’ambito della A.F. di Geriatria, dove vengono garantite la separazione dei pz per sesso e per tipo di colonizzazione batterica dell’albero respiratorio e la degenza di non più di 2 pz per stanza. I pz con FC richiedono un notevole carico assistenziale con una utilizzazione quotidiana di a) numerose prestazioni diagnostico-valutative (elettrocardiografia standard e dinamica, spesso monitoraggio ecgrafico ed emodinamico continuo, ecocardiografia, ecografia internistica, spirometria, ergospirometria, radiologia, analisi chimico-cliniche-batterologiche); b) di una complessa terapia farmacologica (antibiotici ad altissime dosi) per via parenterale e per via aereosolica; c) dell’intervento giornaliero di fisiochinesiterapia respiratoria, di drenaggi posturali, di ossigeno-terapia spesso permanente, di ventilazione assistita non invasiva; d) non infrequentemente di trattamento dialitico.

Nonostante l’apparente incongruenza tra una Cattedra di Geriatria ed una malattia genetica certamente di non interesse geriatrico, la responsabilizzazione comunque di una competenza “generalistica” e l’ubicazione dell’Unità FC adulti presso l’Ed. 2 nell’ambito del “Dipartimento di Medicina Interna, Geriatria, Patologia cardiovascolare ed immunitaria e Cardiochirurgia”, ha consentito un approccio multidisciplinare e spesso intensivo del trattamento della FC ed ha permesso per la presenza appunto di diverse competenze professionali (cardiologia, immunologia clinica, medicina interna/geriatria, UTIC, UTICC, Terapia subintensiva internistica, etc), di gestire efficacemente una patologia così grave e complessa, nonostante le attuali gravi carenze strutturali e funzionali, evitando continui e pericoli trasferimenti dei pz da una struttura all’altra.

Attualmente controlliamo in follow-up 129 pz e considerando che i pz con FC adulti aumentano di circa 13 unità/anno, si può prevedere un incremento di circa il 20% di nuovi casi l’anno, che raggiungeranno n.150 pz nel 2005. L’attività svolta dal 1995 al 2003 è stata di 37 RO con una media di 25 giorni di degenza e 76 DH con 291 giorni di degenza totale. Nonostante il numero relativamente piccolo di pz FC adulti rispetto a tutti i pz assistiti dall’ AF di Geriatria, gli attuali 129 pz richiedono un carico assistenziale veramente elevato con lo svolgimento delle seguenti attività:

- assistenza medica specialistica in regime di RO, di DH e consulto medico telefonico;
- prescrizione estemporanea per pz a domicilio di farmaci e supplementi nutrizionali (da utilizzare per la terapia nutrizionale enterale e parenterale), gestione del materiale tecnico necessario per l’aerosolterapia, per la fisiochinesiterapia e per l’ossigeno-terapia a permanenza;
- certificazioni riguardanti la medicina scolastica, sportiva, l’esonero dal servizio militare, il campo previdenziale, l’esonero tickets, le leggi sull’handicap;
- relazioni medico-legali per la tutela della legge 104;
- organizzazione del servizio di psicologia per i pazienti e le famiglie;
- rapporti con il “Centro Fibrosi Cistica della Regione Lazio”, diretto dalla Prof.ssa Quattrucci, ed il “Centro di riferimento per l’Italia del Centro-Sud per il Trapianto Polmonare”, diretto dal Prof. Coloni, ubicati presso il Policlinico Umberto 1[^] dell’Università La Sapienza di Roma;
- rapporti con le Unità di Emergenza Territoriale della Regione Campania per organizzare il trasporto, 24/24 h, al Centro Trapianti di Roma, con l’ausilio di autoambulanze o eliambulanze, dei pazienti FC adulti residenti in Campania ed in lista di attesa di trapianto polmonare;
- rapporti con le Associazioni di volontariato regionali;
- compilazione data base del Registro nazionale;
- compilazione banca dati per la cartella clinica elettronica “CAMILLA”;

- corsi di formazione ed aggiornamento.

Malgrado l'elevato carico assistenziale l'Unità specialistica FC dell'adulto ha svolto attività di ricerca sia sulla caratterizzazione fenotipica dal punto di vista cardiorespiratorio sia sui fattori clinici predittivi di ri-ospedalizzazione e mortalità dei pazienti adulti con FC.

Di seguito sono riportati una serie di contributi scientifici sull'argomento:

- 1) P. Ferrara, P. Abete, F. Cacciatore, M. Sofia, R. Calvanese, V. Raia, F. Di Donato, C. Calabrese, P. Gallo, N. Ferrara, F. Rengo. Rapporti tra genotipo e colonizzazione delle vie aeree da *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* in pazienti adulti con fibrosi cistica. 4° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Respiratoria, Torino, 1998.
- 2) P. Ferrara, P. Abete, F. Cacciatore, M. Sofia, R. Calvanese, A. Capuozzo, V. Raia, A. Pastore, C. Calabrese, P. Gallo, N. Ferrara, F. Rengo. Aspetti clinico-epidemiologici della fibrosi cistica dell'adulto: rapporti con l'età di diagnosi e genotipo. 4° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Respiratoria, Torino, 1998.
- 3) P. Ferrara, R. Calvanese, A. Capuozzo, A. Pastore, P. Gallo, V. Carnovale, G. Luchetti, N. Ferrara, F. Di Donato, F. Rengo. Aspetti clinico-epidemiologici della Fibrosi Cistica dell'adulto: rapporti con l'età di diagnosi e genotipo. Giornate Scientifiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia, della Facoltà di Farmacia e della Facoltà di Medicina Veterinaria e Agraria, Università degli Studi "Federico II". Napoli, 15-16 aprile 1999.
- 4) P. Ferrara, E. Sagnelli, R. Calvanese, C. Calabrese, M. Manzi, D. De Santis, E. Pisani, D. Leosco, P. Abete, N. Ferrara, F. Rengo. Miocardiopatia dilatativa biventricolare ed assenza di riacutizzazioni respiratorie in un paziente adulto affetto da fibrosi cistica. 5° Congresso delle Giornate Scientifiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia "Università degli Studi di Napoli Federico II", Napoli, 2000.
- 5) Bloise, P. Capaccio, L. Viati, P. Ferrara, V. Carnovale, D. de Santis, G. Testa, F. Mazzella, A. Cristofanini, D. Della Morte, V. Guarriello, G. Galizia, P. Abete, F. Rengo. Prevalenza della sensibilizzazione all'*Alternaria* nei pazienti adulti affetti da Fibrosi Cistica. Giornate Scientifiche del Polo delle Scienze e delle Tecnologie per la Vita, Università degli Studi "Federico II". Napoli, 6-7 giugno 2002.
- 6) L. Viati, P. Capaccio, V. Carnovale, P. Ferrara, G. Galizia, D. de Santis, G. Testa, A. Bloise, A. Cristofanini, F. Mazzella, D. Della Morte, V. Guarriello, P. Abete, F. Rengo. Il dosaggio sierico del cloro e del bicarbonato quale indicatore biochimico di riacutizzazione broncopulmonare nei pazienti adulti affetti da Fibrosi Cistica. Giornate Scientifiche del Polo delle Scienze e delle Tecnologie per la Vita, Università degli Studi "Federico II". Napoli, 6-7 giugno 2002.
- 7) P. Ferrara, V. Carnovale, D. de Santis, A. Bloise, L. Viati, P. Capaccio, G. Gerundo, N. Ferrara, P. Abete, F. Rengo. Venous serum chloride and bicarbonate measurements as biochemical markers of exacerbation of pulmonary disease in adult Cystic Fibrosis. 25th European Cistic Fibrosis Conference. Genoa, Italy. June 20-23, 2002.
- 8) P. Ferrara, R. Calvanese, V. Carnovale, G. Testa, P. Capaccio, L. Viati, V. Del Villano, D. de Santis, P. Abete, F. Rengo. Prevalence of *Alternaria* sensitization in adult Cystic Fibrosis. 25th European Cistic Fibrosis Conference. Genoa, Italy. June 20-23, 2002.
- 9) V. Carnovale, P. Ferrara, M. Pietrosante, R. Lucci, R. Calvanese, S. Paglionico, E. Itto, V. Raia. Miastenia Gravis e Lupus Eritematoso Sistemico in Fibrosi Cistica: descrizione di un caso clinico. Giornate Scientifiche del Polo delle Scienze e delle Tecnologie per la Vita, Università degli Studi "Federico II". Napoli, 5-6 giugno 2003.