

Fibrosi cistica, come la scoperta del gene ha cambiato la storia della malattia

Laura Barrocu
Elisabetta Bignamini

La scoperta del gene della fibrosi cistica (FC), il CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) nel 1989, ha progressivamente condizionato la storia della malattia, in particolare per aspetti relativi al percorso diagnostico e alle strategie terapeutiche.

Percorso diagnostico

Il numero di mutazioni del CFTR, sino a oggi descritte, è superiore a 2.000, molte delle quali causanti malattia. Queste mutazioni sono state raggruppate in sei classi:

- ▶ **Classe 1.** La proteina prodotta è troncata, instabile e velocemente degradata a causa di un *premature termination codon* (PTC);
- ▶ **Classe 2.** Le proteine, non assemblate nella corretta forma glicosilata, raggiungono solo in minima parte la membrana cellulare;

- ▶ **Classe 3.** Le proteine raggiungono la membrana, ma determinano un ridotto tempo di apertura del canale (mutazioni *gating*);
- ▶ **Classe 4.** Difetto di conduzione del canale;
- ▶ **Classe 5.** Proteina funzionante ma in scarsa quantità;
- ▶ **Classe 6.** La proteina sintetizzata è instabile.¹

Il percorso di *screening* neonatale, già intrapreso da anni prima della scoperta del gene, ha visto un importante salto di qualità con l'introduzione dell'indagine genetica, diventando parte integrante degli *standard of care* per questa malattia: il protocollo a doppio passo IRT/DNA prevede la ricerca delle mutazioni più frequenti causanti FC qualora il dosaggio di tripsina immunoreattiva (IRT), eseguito da goccia di sangue in epoca neonatale, sia elevato. Questo ha permesso di migliorare la sensibilità del test, individuando precocemente i neonati a rischio, permettendo di sottoporli a test del sudore e arrivando così alla

S.C. Pneumologia Pediatrica, C.R.R. Fibrosi Cistica Piemonte-Valle d'Aosta, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino; lbarrocu@cittadellasalute.to.it



Mazz90

diagnosi quando ancora asintomatici già nel primo mese di vita.²

Un aspetto inatteso di questo percorso di *screening* è stato quello di portare alla luce anche una popolazione di bambini con diagnosi inconclusiva, né confermata né esclusa dagli esami diagnostici, popolazione definita SPID (*Screening Positive Indeterminate Diagnosis*), che deve essere seguita con regolarità per intercettare l'eventuale insorgere di segni e sintomi di malattia, fatto non certo, ma allo stato delle conoscenze attuali, non escludibile completamente.

A causa della complessità genetica e della difficoltà nel capire il ruolo di certe mutazioni nel causare malattia, la diagnosi di FC è diventata sempre più complessa, smentendo i tentativi di categorizzazione in fenotipi effettuati in passato (forma classica e non classica, tipica e atipica, forma lieve, forma tardiva)³, mai esaustivi nella descrizione del reale stato di salute del paziente né della correlazione genotipo/fenotipo.

Attualmente si può proporre di suddividere le forme cliniche della FC in tre

grandi gruppi: con insufficienza pancreatica, con sufficienza pancreatica o patologia CFTR correlata. Le forme CFTR correlate rappresentano entità cliniche che non rientrano completamente nei criteri diagnostici di FC. In genere, questa definizione può comprendere le pancreatiti ricorrenti, le bronchiectasie diffuse e l'assenza dei vasi deferenti.⁴

Dal punto di vista diagnostico il test del sudore, considerato *gold standard* per la valutazione della funzione del CFTR, ha dato spazio, senza perdere il suo ruolo fondamentale, all'analisi genetica. Esistono però situazioni cliniche in cui nessuno dei due esami è conclusivo ed è quindi necessario utilizzare test elettrofisiologici su epitelio respiratorio (a livello nasale) o intestinale. Questi test, indaginosi e impegnativi per il paziente, non sono largamente diffusi ma vengono eseguiti in caso di specifiche indicazioni.⁴

Nonostante i progressi nella diagnostica della FC vi sono ancora oggi incertezze legate al rapido aumento dell'elenco di mutazioni e al loro ruolo nel causare malattia, alla correlazione genotipo-fenotipo, alla possibilità di fare ipotesi prognostiche, sempre molto richieste da genitori e pazienti, in base all'assetto genetico.

Strategie terapeutiche

La FC nasce ufficialmente nel 1938 sul tavolo di dissezione anatomica di Doroty Andersen⁵, anche se da tempo si tramandava la storia di una malattia, addirittura ipotizzata come legata a un maleficio nel medioevo, che rendeva la fronte del bambino salata e lo portava rapidamente a morte.

La terapia della FC è iniziata tra mille difficoltà. Il passo più importante è stato comprendere la presenza di un unico fattore patogenetico alla base delle manife-

stazioni cliniche intestinali e polmonari. In seguito la storia si è sviluppata attraverso la ricerca di terapie per migliorare la fluidità e il drenaggio delle secrezioni, curare le infezioni, compensare le perdite di grassi con le feci, migliorare l'apporto calorico e vitaminico, compensare le perdite di sali con il sudore e così via. Di fronte a questa complessità assistenziale si sono creati percorsi, che hanno portato alla definizione di standard di cura e alla presa in carico di questi pazienti da parte di *équipe* multiprofessionali e multidisciplinari, permettendo un progressivo miglioramento della durata e della qualità della vita.

La scoperta del gene CFTR ha aperto una via diversa. La terapia genica ha immediatamente suscitato molte speranze nei ricercatori, nei clinici, nei pazienti e nelle loro famiglie, ma ha trovato un cammino difficile, legato soprattutto alle difficoltà nel riuscire a far permanere ed esprimere per tempi sufficientemente lunghi il CFTR "sano" a livello polmonare. Lo sviluppo di nuove tecnologie, con vettori virali e non, è in corso unitamente a continui aggiornamenti all'interno della comunità scientifica.⁶

Negli ultimi anni sono stati studiati e introdotti in commercio farmaci che agiscono sulla proteina CFTR mutata (Figura 1).

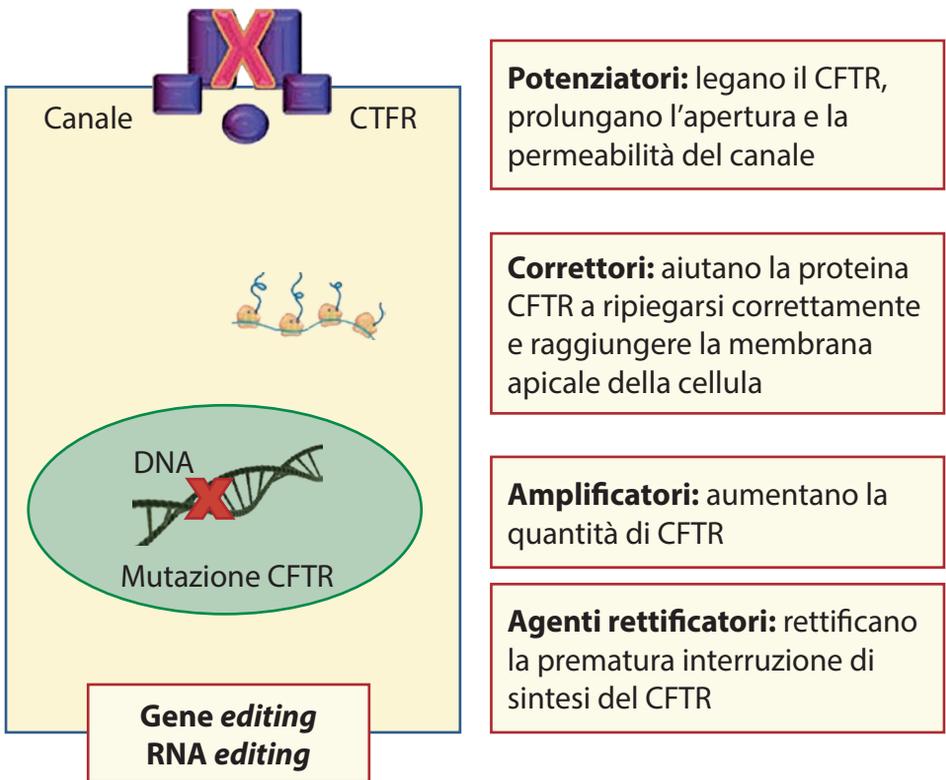


Figura 1. Meccanismo d'azione e *target* delle nuove terapie e dei principali modulatori del CFTR, espressi sulla membrana delle cellule epiteliali, disponibili o in fase di ricerca (mod. da Fajac I et al., 2020)⁷.

Il primo di questi è stato ivacaftor nel 2012, indicato inizialmente solo per pazienti portatori di almeno una mutazione rara del CFTR, la G551D, e in seguito con una indicazione più ampia alle mutazioni di *gating*. Recentemente è stato reso disponibile per bambini a partire dai 6 mesi di vita. Questo farmaco, il primo dei “modulatori”, è stato definito “potenziatore”, ossia in grado di legarsi direttamente alla proteina CFTR e aumentare la probabilità di apertura del canale. Gli effetti più importanti sono stati il miglioramento della funzionalità respiratoria e dello stato nutrizionale, la riduzione del numero di riacutizzazioni e del valore del test del sudore.

Successivamente sono stati resi disponibili lumacaftor e tezacaftor, definiti “correttori”, che in combinazione con ivacaftor hanno come *target* la mutazione F508del (la più frequente) in omozigosi. I risultati clinici di ivacaftor/lumacaftor sono stati meno confortanti rispetto a quanto si era visto con il solo ivacaftor per l’altro gruppo di mutazioni. La più recente associazione ivacaftor/tezacaftor inizialmente indicata solo per la mutazione F508del in omozigosi è ora prescrivibile anche a pazienti con una sola mutazione F508del associata a specifiche mutazioni sull’altro gene.

La triplice combinazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, studiata per pazienti che abbiano almeno una mutazione F508del, alla commercializzazione, si prevede possa fornire una terapia mirata a circa l’85% dei pazienti.⁷

Altre nuove terapie stanno trovando spazio nel mondo della FC, anche nell’ambito tradizionale (antibioticoterapia per via aerosolica, mucolitici, terapie fisiche). Quelle citate sono solo un esempio di come la scoperta del CFTR, trent’anni orsono, abbia ridisegnato la storia di questa

malattia. Oggi la comunicazione di diagnosi è cambiata e il passaggio di consegna alle nuove generazioni di fibrocistologi veste un abito più leggero e fiducioso. La FC non è una malattia sconfitta. È presente, dev’essere conosciuta e diagnosticata. Le nuove terapie aumentano la responsabilità del clinico che, oggi più che mai, dev’essere in grado di porre diagnosi in tempi brevi, in modo da permettere lo sviluppo di un uomo e di una donna, consapevoli del proprio stato di malati cronici, ma anche sicuri del proprio domani.

Bibliografia

- 1) BIGNAMINI E, CASTELLANI C. *Fibrosi cistica: come era, come è, come sarà*. Area Pediatrica 2016;17:7-12.
- 2) FARRELL PM, ROCK MJ, BAKER MW. *The impact of the CFTR gene discovery on cystic fibrosis diagnosis, counseling, and preventive therapy*. Genes 2020;11: 401.
- 3) FARRELL PM, WHITE TB, DERICHS N, ET AL. *Cystic fibrosis diagnostic challenges over 4 decades: historical perspectives and lessons learned*. J Pediatr 2017;181S:S16-S26.
- 4) CASTELLANI C, LINNANE B, PRANKE I, ET AL. *Cystic fibrosis diagnosis in newborns, children, and adults*. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40:701-14.
- 5) ANDERSEN DH. *Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease clinical and pathologic study*. Am J Dis Child 1938;56:344-99.
- 6) BOYD AC, GUO S, HUANG L, ET AL. *New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis*. J Cyst Fibros 2020;19 (Suppl 1):S54-9.
- 7) FAJAC I, GIRODON E. *Genomically-guided therapies: a new era for cystic fibrosis*. Arch Pediatr 2020; 27 (Suppl 1): eS41-eS4.