

Progetti innovativi per le malattie rare

“Non omnibus aegris eadem auxilia conveniunt”

Ovvero: terapia molecolare nella fibrosi cistica nella realtà toscana.

Taccetti G, Francalanci M.

Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Rete Regionale Toscana Fibrosi Cistica:

Neri AS, Cavicchi MC, Galici V, Terlizzi V. Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica AOU Meyer

Bresci S, Borchì B, Cavallo A, Mencarini J. Unit FC SOD Malattie Infettive e Tropicali AOU Careggi

Falorni S, Donati E, Cellini C, Croci L. Servizio di Supporto FC, Grosseto

Danieli R, Negri A, Quinti S, Botti M. Servizio di Supporto FC, Livorno

Campana S, Ravenni N, Dolce D, Mergni G, Camera E, Orioli T. Laboratorio - Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica AOU Meyer

Pelo E, Centrone C. SOD Diagnostica genetica - AOU Careggi

Abstract

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia letale ereditaria nella nostra popolazione ed è causata da mutazioni nel gene CFTR che sintetizza una omonima proteina conosciuta principalmente come regolatore della conduttanza transmembrana del cloro. Le mutazioni del gene CFTR determinano anomalie nel trasporto ionico transepiteliale e i pazienti sviluppano nel corso del tempo una particolare sintomatologia caratterizzata nella sua forma più classica da infezioni respiratorie croniche e malnutrizione, con conseguente deficit di crescita.

Le infezioni respiratorie sono causate da *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Nel corso del tempo l'infezione cronica da parte di questi microrganismi, principalmente *P. aeruginosa*, si associa ad un progressivo declino delle prove di funzionalità respiratoria e ad un netto incremento della morbilità e della mortalità.

La diagnosi precoce della malattia attraverso procedure di screening neonatale, la prevenzione della malnutrizione, la corretta identificazione dei germi patogeni con particolari tecniche di microbiologia e il trattamento antibiotico tempestivo delle infezioni batteriche (soprattutto di quelle sostenute da *P. aeruginosa*) insieme ad altre terapie, hanno determinato nel corso del tempo un incremento impressionante della sopravvivenza dei pazienti FC.

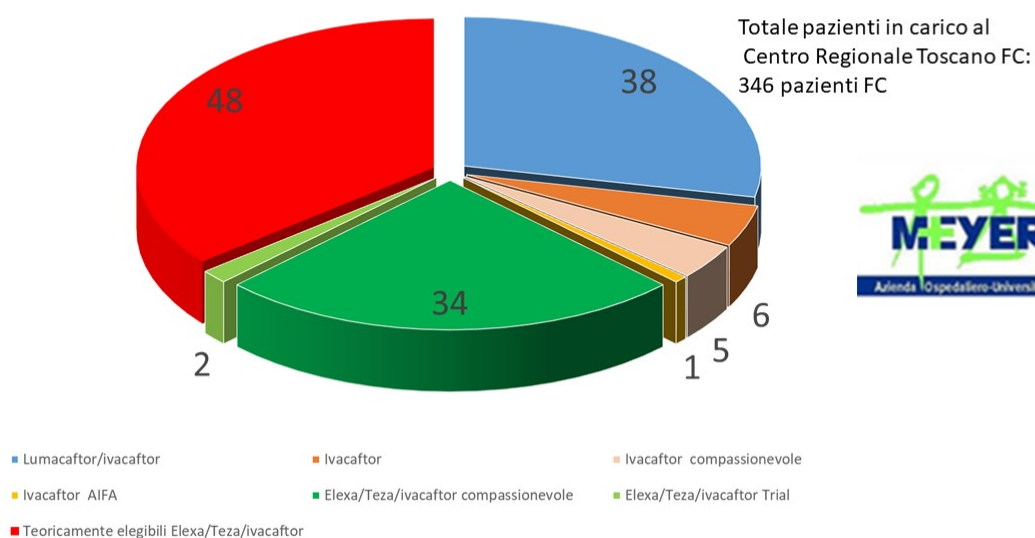
Negli ultimi 20 anni un numero significativo di farmaci sono stati autorizzati per il trattamento dei pazienti FC. Fra i principali progressi sono da annoverare l'introduzione in commercio di un numero rilevante di antibiotici per inalazione (sotto forma di varie specialità commerciali) e di farmaci muco-attivi, che migliorano l'idratazione delle vie aeree e quindi la clearance delle secrezioni. Molte altre nuove terapie o strategie terapeutiche sono attualmente in fase di studio.

Fino a pochi anni fa sia la ricerca che gli interventi terapeutici raccomandati avevano come finalità il controllo dei sintomi. Recentemente, a seguito di una spinta impressionante nell'ambito della ricerca, sono entrati in commercio farmaci attivi sul difetto di base della malattia. La loro efficacia è condizionata dal genotipo dei pazienti che risulta estremamente eterogeneo nella popolazione toscana. Il marcato successo del primo di questi farmaci (ivacaftor) in pazienti con G551D e altre mutazioni "gating" (di fatto non frequenti nella popolazione FC) ha notevolmente incoraggiato lo sviluppo di altre molecole in grado di provvedere al trattamento del difetto di base nei soggetti con mutazioni di più frequente riscontro. Combinazioni di altre molecole, lumacaftor/ivacaftor e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, sono state quindi

rispettivamente impiegate in pazienti omozigoti per la mutazione F508del e, più recentemente, in pazienti eterozigoti composti o omozigoti per la mutazione F508del.

La Rete Regionale Toscana per la Fibrosi Cistica (i cui nodi assistenziali sono costituiti dal Centro Regionale di riferimento AOU Meyer, Unit FC adulti AOU Careggi, Servizi di Supporto FC di Grosseto e Livorno) supportata dal laboratorio specialistico per la FC - AOU Meyer e dalla SOD Diagnostica genetica - AOU Careggi si occupa della cura e del trattamento di 346 soggetti sull'intero territorio regionale. In questo contesto vengono erogate sia le terapie "classiche" della FC sia i nuovi farmaci (modulatori) che, agendo sullo specifico difetto di base della malattia, rappresentano un esempio di terapia di precisione.

86 pazienti (25% del totale) già in trattamento con modulatori



La figura illustra il numero di pazienti della Rete Regionale FC attualmente in trattamento con i diversi tipi di modulatori e i pazienti teoricamente ancora elegibili per la tripla terapia elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

L'uso di queste nuove molecole, il cui uso nel nostro Paese è ancora in fase di regolamentazione, in associazione alla terapia "classica" della FC, crea nuovi orizzonti e grandi aspettative per un miglioramento complessivo del trattamento della malattia nel corso dei prossimi anni.