

La Fibrosi Cistica

Giuseppe Fabio Parisi

UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico, Ospedale San Marco, Catania

E-mail: gf.parisi@policlinico.unict.it

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC), una patologia genetica autosomica recessiva, rappresenta una significativa sfida clinica caratterizzata da una vasta gamma di manifestazioni cliniche e da una notevole eterogeneità fenotipica. La causa principale risiede nelle mutazioni del gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), che codifica per una proteina canale transmembrana responsabile del trasporto di anioni, principalmente cloro e bicarbonato, attraverso l'epitelio di diversi organi, inclusi polmoni, pancreas, fegato, intestino e vie biliari. La disfunzione del CFTR, conseguente alle mutazioni, altera significativamente l'omeostasi elettrolitica e idrica a livello di queste superfici epiteliali, causando una disregolazione delle secrezioni e un accumulo di muco viscoso e denso nelle vie aeree (Mall MA et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):53).

ASPETTI PATOGENETICI E FISIOPATOLOGICI

La proteina CFTR, normalmente, agisce come un canale ionico che media il trasporto di cloro e bicarbonato attraverso la membrana apicale delle cellule epiteliali. Le mutazioni nel gene CFTR possono alterare questa funzione in diversi modi:

- Mutazioni di classe I: portano alla mancata produzione di proteina CFTR funzionale.
- Mutazioni di classe II: causano un difetto di folding della proteina, impedendone il corretto trasporto alla membrana cellulare.
- Mutazioni di classe III: alterano la regolazione del canale CFTR, riducendone l'attività.
- Mutazioni di classe IV: compromettono la conduttanza ionica del canale CFTR.
- Mutazioni di classe V: influenzano lo splicing dell'mRNA, riducendo la quantità di proteina CFTR prodotta.
- Mutazioni di classe VI: diminuiscono la stabilità del canale CFTR sulla membrana cellulare.

Indipendentemente dalla classe di mutazione, la disfunzione del CFTR induce una complessa cascata di eventi patogenetici che contribuiscono alla patofisiologia della FC. La ridotta secrezione di cloro e bicarbonato a livello delle vie aeree porta a una disidratazione del muco, rendendolo viscoso e denso, ostacolando la clearance mucociliare e favorendo l'accumulo di patogeni. Questo ambiente di stasi del muco crea un terreno fertile per la colonizzazione batterica cronica, con conseguente attivazione del sistema immunitario innato e adattativo e sviluppo di infiammazione cronica. L'infiammazione cronica, a sua volta, contribuisce al danno e al rimodellamento del tessuto polmonare, portando allo sviluppo di bronchiectasie, fibrosi e insufficienza respiratoria. Il ruolo del sistema immunitario, con la disregolazione delle risposte infiammatorie e delle difese antimicrobiche innate, è fondamentale nella progressione della malattia.

La disfunzione del CFTR non si limita ai polmoni; essa colpisce anche altri organi, come il pancreas, il fegato e l'intestino. L'insufficienza pancreatica esocrina, causata dall'ostruzione dei dotti pancreatici da parte del muco viscoso, porta a malassorbimento di nutrienti e a deficit di crescita. A livello epatico, la stasi biliare può causare cirrosi. Nell'intestino, il muco viscoso può causare ostruzione intestinale (Cohen-Cyberknoh M. Infection and Inflammation in the Cystic fibrosis (CF) airway. *Pediatr Pulmonol* 2024. doi:10.1002/ppul.27355).

EVOLUZIONE STORICA DEL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI CISTICA

Per decenni, la gestione della FC è stata esclusivamente sintomatica, focalizzata sul controllo dei sintomi respiratori e gastrointestinali e sulla prevenzione delle infezioni ricorrenti, spesso gravi e poten-

zialmente letali. Le terapie tradizionali comprendono la somministrazione di mucolitici e/o soluzioni ipertoniche per via inalatoria che, abbinate a tecniche di fisioterapia respiratoria, favoriscono la mobilitazione e l'espettorazione del muco viscoso. Un'attenzione particolare era rivolta alla terapia nutrizionale per contrastare la malnutrizione, spesso grave, conseguente all'insufficienza pancreatica esocrina. L'uso di antibiotici era fondamentale per il controllo delle infezioni batteriche polmonari, spesso croniche e causate da patogeni opportunisti come *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Nonostante questi sforzi, l'aspettativa di vita dei pazienti con FC era significativamente ridotta, con la maggior parte dei decessi attribuibili a insufficienza respiratoria. Questo scenario terapeutico, essenzialmente palliativo e non curativo, rifletteva la scarsa comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia. La svolta epocale è arrivata con l'identificazione del gene CFTR nel 1989, aprendo la strada allo sviluppo di terapie mirate e trasformando radicalmente la prospettiva terapeutica della FC (Grasemann, H. & Ratjen, F. Cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 389, 1693–1707 (2023)).

LA RIVOLUZIONE TERAPEUTICA DEI MODULATORI DEL CFTR

La scoperta della funzione del CFTR come canale ionico ha rappresentato la base per lo sviluppo di farmaci modulatori capaci di agire direttamente sulla proteina CFTR mutata, correggendone i difetti di processamento e di folding o migliorandone la conduttanza ionica. Questi modulatori si suddividono in due categorie principali: i *correttori*, come lumacaftor, tezacaftor ed elexacaftor, che mirano a ripristinare il corretto processamento e il folding della proteina CFTR mutata, promuovendone il trasporto alla membrana cellulare; e i *potenziatori*, come ivacaftor, che migliorano l'attività di canali CFTR già presenti sulla membrana plasmatica. L'utilizzo di combinazioni di correttore e potenziatore ha dimostrato un'efficacia senza precedenti. Inizialmente, l'ivacaftor si è dimostrato efficace solo per una piccola percentuale di pazienti con specifiche mutazioni del CFTR, come la mutazione G551D. Successivamente, combinazioni di correttore e potenziatore, come lumacaftor-ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor, hanno ampliato significativamente il numero di pazienti che potevano beneficiare di questa terapia. L'introduzione della triplice combinazione elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) ha rappresentato una svolta epocale, dimostrando un impatto significativo sulla funzione polmonare, riducendo drasticamente la frequenza delle esacerbazioni, migliorando la qualità della vita e incrementando significativamente l'aspettativa di vita di una larga percentuale di pazienti con FC (Fajac I et al. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur Respir Rev.* 2024;33(173):240045. Published 2024 Sep 25. doi:10.1183/16000617.0045-2024).

La **Tabella 1** riassume i modulatori oggi disponibili in Italia.

ACCESSIBILITÀ ALLE NUOVE TERAPIE E NECESSITÀ DI CURE PER I PAZIENTI NON ELEGGIBILI

Nonostante l'impressionante efficacia dei modulatori del CFTR, l'accesso a queste terapie innovative rimane una sfida importante a livello globale. L'elevato costo dei farmaci rappresenta una barriera significativa, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, creando disuguaglianze di accesso nell'assistenza sanitaria. Una parte consistente della popolazione affetta da FC, caratterizzata da mutazioni rare o meno comuni del gene CFTR, non è idonea alla terapia con modulatori. Questi pazienti presentano una significativa necessità clinica insoddisfatta, continuando a sperimentare la gravità della malattia e necessitando di cure intensive, spesso con esiti clinici meno favorevoli rispetto ai pazienti eleggibili. L'esigenza di sviluppare terapie alternative per questa sottopopolazione di pazienti rappresenta una priorità assoluta nella ricerca e nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

QUALITÀ DELLA VITA E PROSPETTIVE FUTURE:

La terapia con modulatori del CFTR ha portato a miglioramenti significativi nella qualità della vita dei pazienti con FC, con una riduzione dei sintomi respiratori, un miglioramento della funzione polmonare e una maggiore aspettativa di vita. Tuttavia, è importante monitorare attentamente la salute mentale dei pazienti, poiché ansia e depressione sono più frequenti nella FC. Gli studi futuri si concentreranno sullo sviluppo di nuove terapie per i pazienti non idonei alla terapia con modulatori del CFTR, sulla comprensione dei meccanismi patogenetici e sulla personalizzazione del trattamento in base al genotipo e al fenotipo. La terapia genica, mirata a correggere direttamente il difetto genetico, rappresenta una promettente area di ricerca, così come lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici e antinfiammatori per contrastare le infezioni croniche e l'infiammazione delle vie aeree. L'obiettivo principale rimane

quello di migliorare ulteriormente la qualità della vita e l'aspettativa di vita dei pazienti con FC, garantendo un accesso equo e tempestivo alle terapie più innovative (Ratjen F. The future of cystic fibrosis: A global perspective. *Pediatr Pulmonol.* Published online October 17, 2024. doi:10.1002/ppul.27337).

Tab. 1: Modulatore disponibili in Italia (aggiornato al mese di Novembre 2024).

Nome del Modulatore	Tipo di Modulatore	Meccanismo d'azione	Indicazioni
Ivacaftor	Potenziatore	Aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Bambini di almeno 4 mesi di età che hanno una mutazione R117H o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R
Lumacaftor + Ivacaftor	Correttore + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari o superiore a 2 anni omozigoti per la mutazione F508del
Tezacaftor + Ivacaftor	Correttore + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari o superiore a 6 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T.
Elaxacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor	Correttori + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari e superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione F508del