

Vittoria 2 Giugno 2018



La Fibrosi Cistica: una malattia da riscrivere?

Salvatore Leonardi

Direttore UOC Broncopneumologipediatria e Fibrosi Cistica

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA





Fibrosi Cistica: la malattia del bacio salato

Già le mamme romane, 2000 anni fa, riconoscevano il bambino malato per il sapore di mare nel baciargli la fronte.

Nel XVIII secolo in uno scritto veniva riportato: “Guai per il bambino che sapora di salato da un bacio sulla fronte, perche’ e’ maledetto e presto deve morire”

✓ **Nel 1938 Dorothy Hansine Anderson** descrisse per prima la malattia ed ipotizzò che fosse possibile utilizzare la sostituzione degli enzimi pancreatici per curare i bambini.

✓ **Nel 1952 Di Sant’Agnese** scoprì anomalie negli elettroliti del sudore

✓ **Nel 1989 presso l’Hospital for Sick Children di Toronto** è stato scoperto il gene responsabile della malattia sul braccio lungo del cromosoma 7

Fibrosi Cistica



Malattia genetica più frequente della razza caucasica

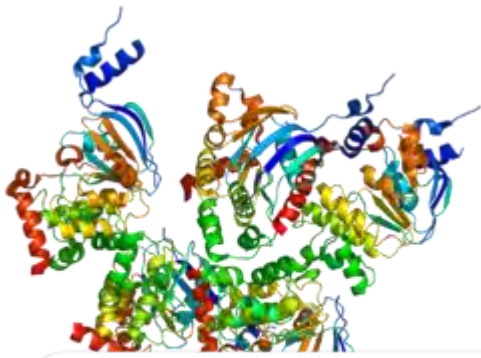
Prevalenza

1 : 2500

Portatori

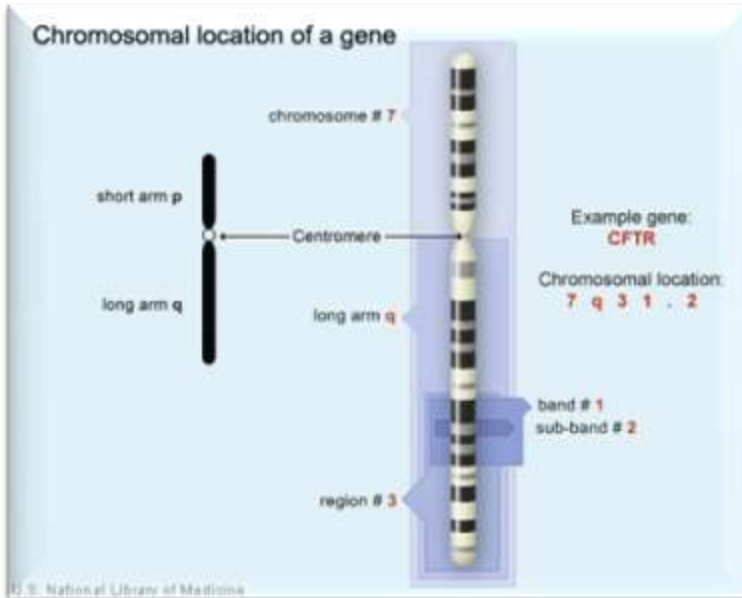
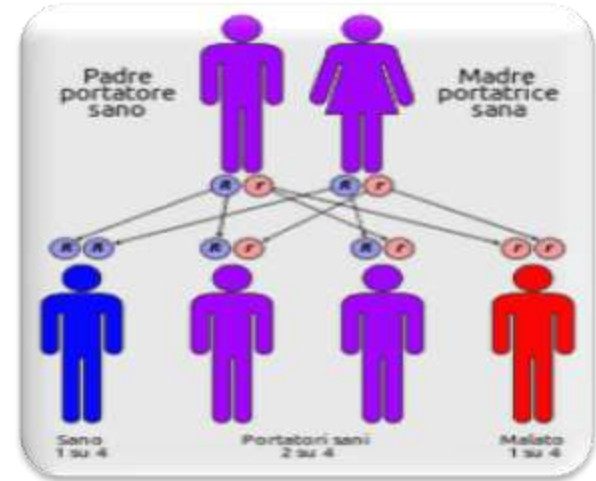
1 : 25
4%



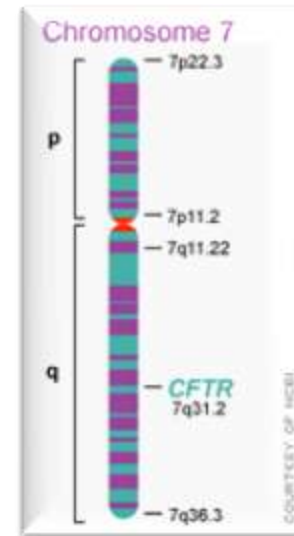


Genetica

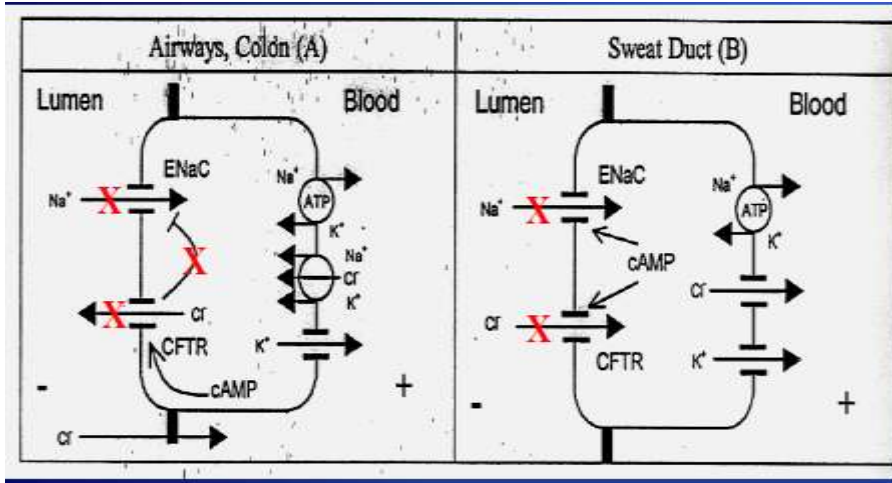
Trasmissione Autosomica Recessiva



CFTR



La proteina CFTR è un trasportatore del Cl^- , ma regola il trasporto anche di altri ioni (Na^+ e HCO_3^-)



Mutazione

Frequenza nel mondo

DeltaF508

66-70%

G542X

2,4%

G551D

1,6%

N1303K

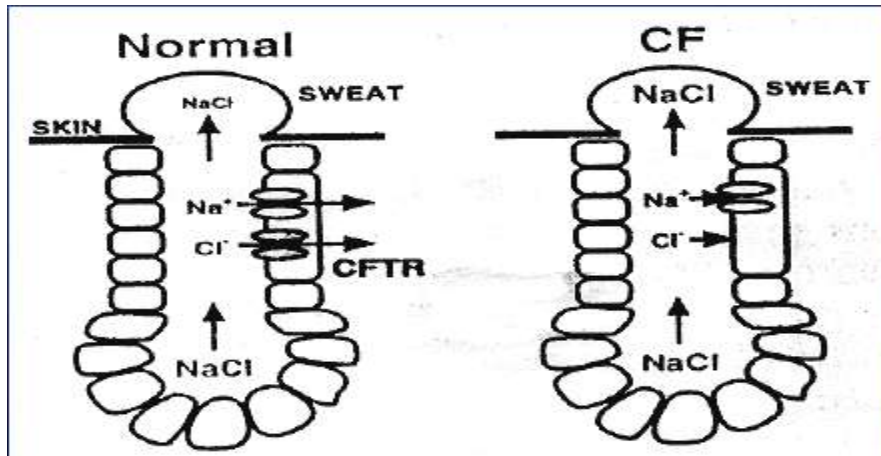
1,3%

W128X

1,2%

Tutti gli altri

27,5%



Diagnosi



1999

1° IRT > 60 ng/ml



2° IRT > 40 ng/ml



Test del Sudore



Età > 2 settimane

Peso > 3 kg

No malattia acuta, no disidratazione, no eczema, no terapia cortisonica, no infusione

- **Stimolazione ionoforetica con pilocarpina**
- **Corrente 3 mA: cute avambraccio**
- **Raccolta del sudore su carta/garza**
- **Misurazione quantità sudore (>100 mg)**
- **Dosaggio ioni Cloro**

TUTTE LE ETA'

VALORE	INTERPRETAZIONE
< 30 mEq/L	NORMALE
30-60 mEq/L	BORDERLINE
>60 mEq/L	PATOLOGICO

Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation

Philip M. Farrell, MD, PhD¹, Terry B. White, PhD², Clement L. Ren, MD³, Sarah E. Hempstead, MS², Frank Accurso, MD⁴,



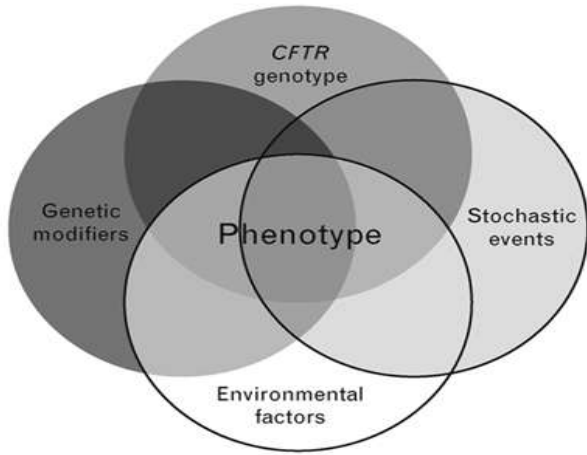
IL TEST GENETICO PER FIBROSI CISTICA

- **PER CHI HA MAGGIOR RISCHIO DI ESSERE PORTATORE**
 - il parente diretto di un malato di Fibrosi Cistica
 - il/la partner di un portatore sano del gene della Fibrosi Cistica

- **PER ACCERTARE O ESCLUDERE LA FIBROSI CISTICA NELLA GRAVIDANZA DI UNA COPPIA DI PORTATORI (DIAGNOSI PRENATALE)**

- **PER DIAGNOSTICARE LA FIBROSI CISTICA SE CI SONO SINTOMI SOSPETTI E GLI ALTRI METODI DI DIAGNOSI DANNO RISULTATI INCERTI**

Determinants of phenotype



2000 mutazioni

I - III CLASSE → **Mutazioni classiche**

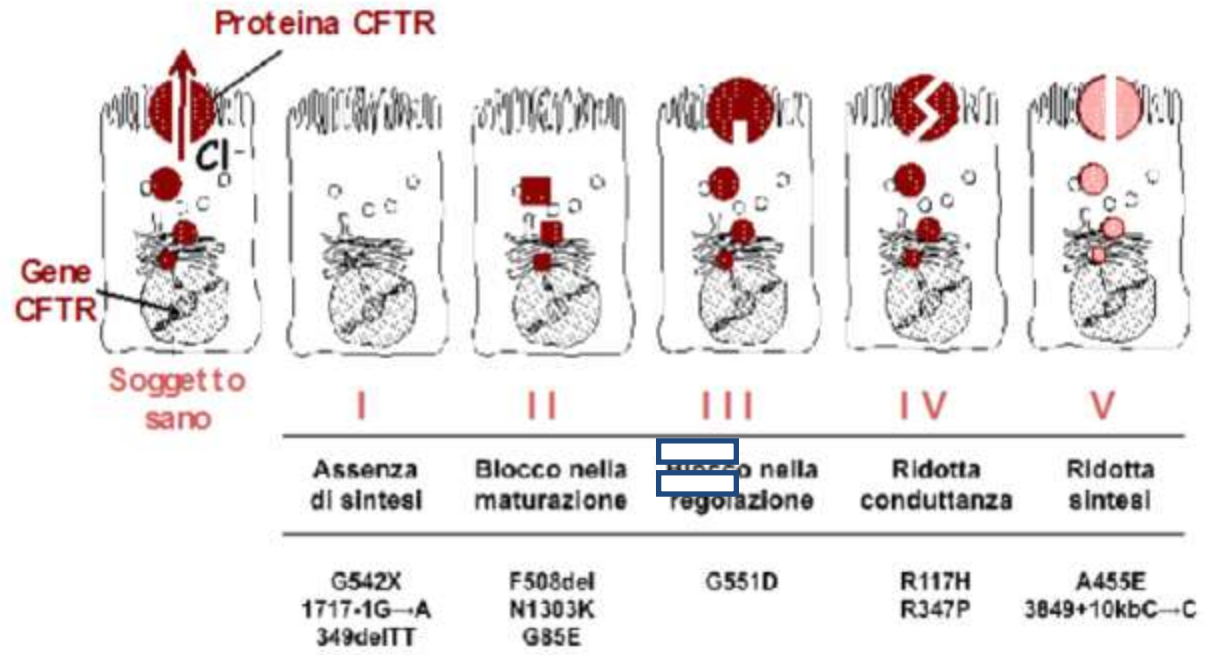
IV - VI CLASSE → **Mutazioni lievi**

Mutazione lieve + Mutazione classica

=

Fenotipo lieve

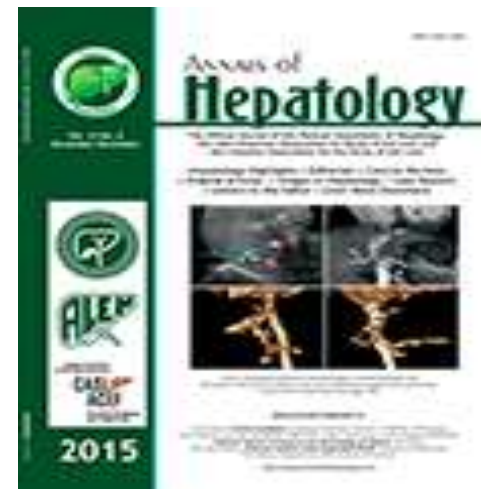
Mutazioni del gene CFTR



Correlazione genotipo-fenotipo ed il polimorfismo 5T-12TG

Genotipo CFTR		% CFTR	Fenotipo clinico
N/N	T ₉ /T ₉	100	NORMALE
	T ₉ /T ₇		
N/CFm	T ₇ /T ₇	50	
	T ₉ /T ₅		
N/CF	T ₇ /T ₅	10	CBAVD SCH Dispermie?
	T ₅ /T ₅		
CFm/CFm			Bronchiectasie Poliposi nasale Pancreatiti croniche Rino-sinusiti croniche
CF/CFm			FIBROSI CISTICA: con sufficienza pancreatica
CF/CF		0	con insufficienza pancreatica

Isolated liver disease in a patient with a CFTR genotype F508del/12TG-5T and 470MV: A new face of an old disease



AD. Praticò, ER. Praticò, N. Rotolo, S.Salafia, C. Franzonello, S Leonardi

Analisi genetica multistep

I FASE: sensibilità 80%

II FASE: sensibilità 90%

III FASE: sensibilità superiore del 95%



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

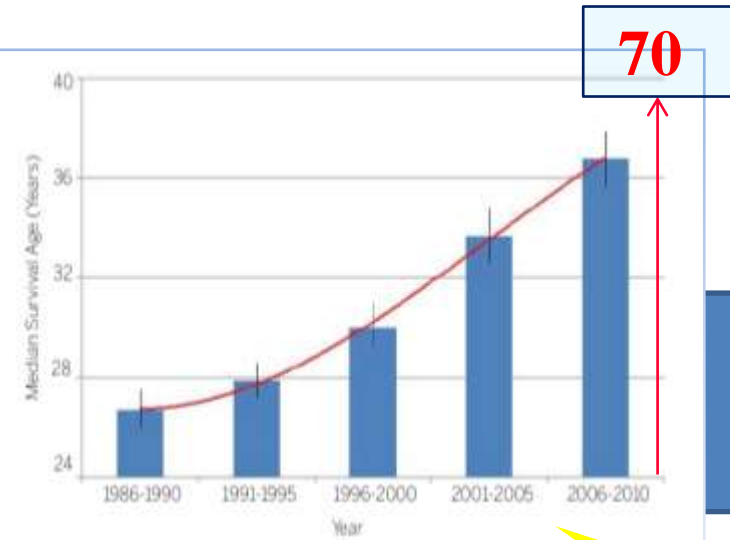
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Aumento della sopravvivenza



Cystic fibrosis foundation Patient registry, annual data report 2010

Miglioramento dell'approccio terapeutico

Approccio multidisciplinare

AUMENTO SOPRAVVIVENZA

l'età mediana: da 31.3 anni nel 2002 a 41.1 nel 2012

Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2012 Annual Data Report, Bethesda, Maryland

Qualità della vita?

Maggiore attenzione alla **COMPLESSITÀ** del paziente

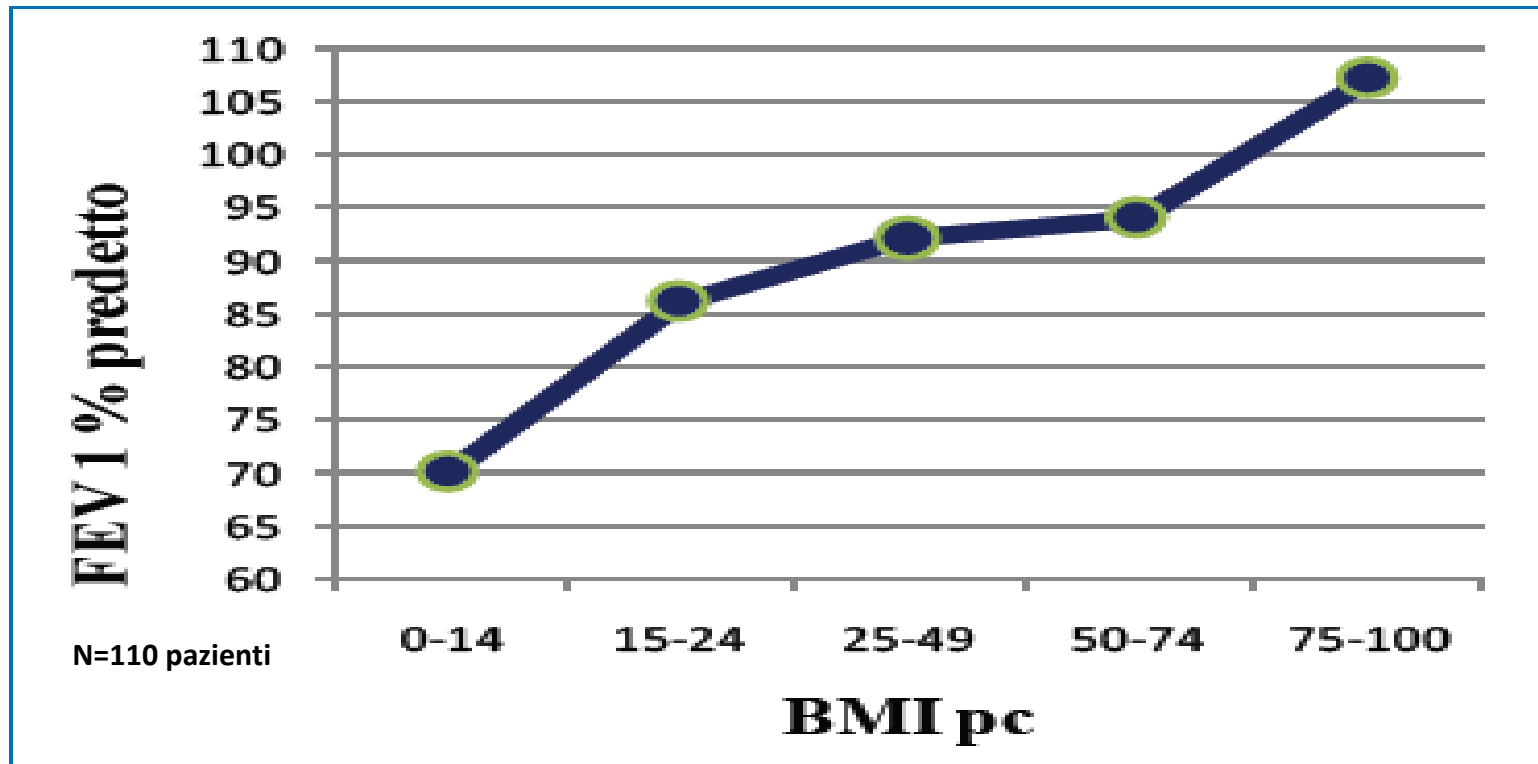
PRESA IN CARICO GLOBALE

Interventi preventivi e precoci

CURE EVIDENCE BASED ed adattabili alle specifiche esigenze del singolo

Severe disease in Cystic Fibrosis and fecal calprotectin levels.

Parisi G, Papale M, Rotolo N, Aloisio D, Tardino L, Leonardi S
Immunobiology 2017

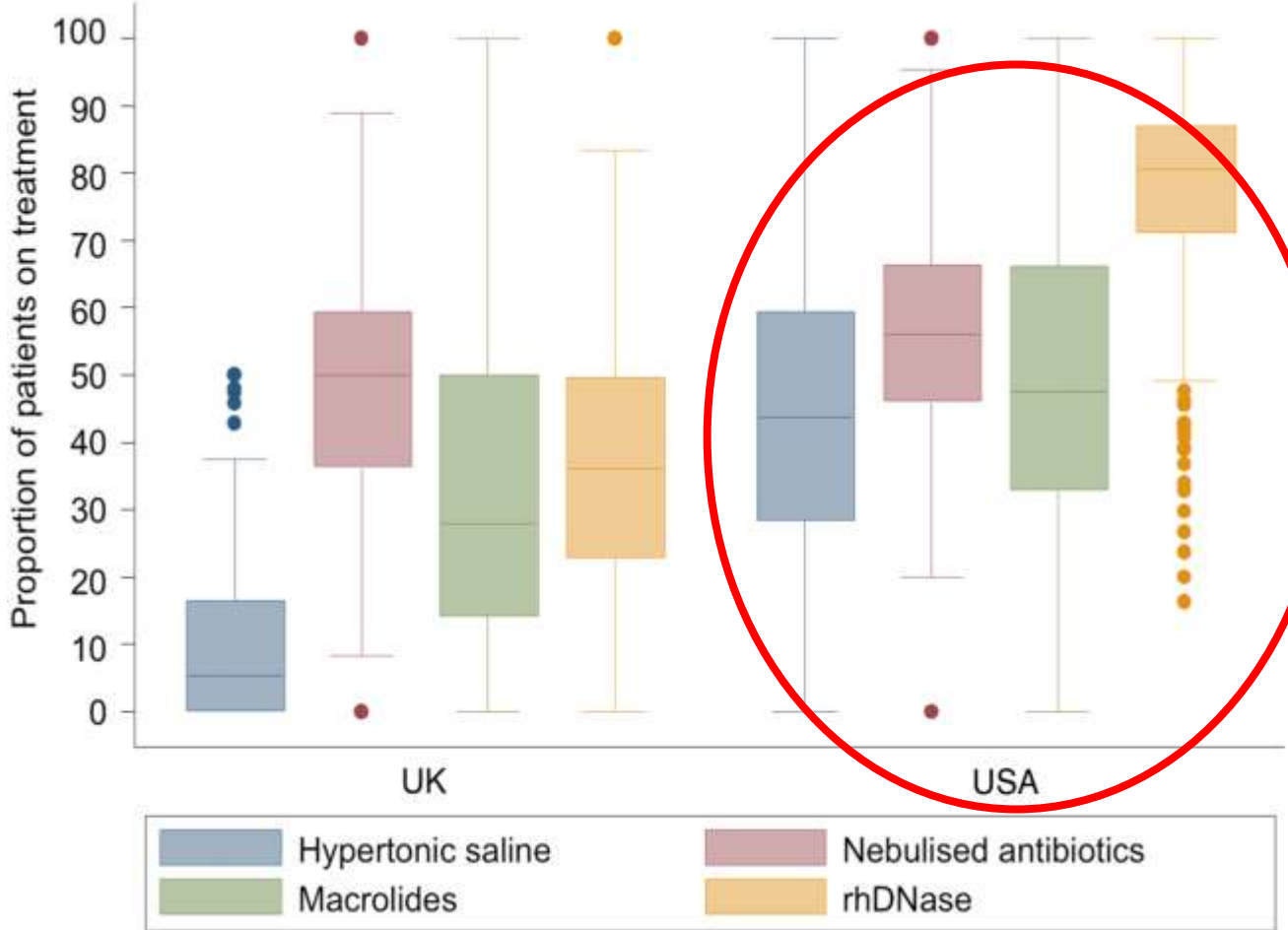


Andamento dello stato nutrizionale (valore medio del percentile di BMI – BMI pc) in relazione al FEV1 medio (% predetto) per l'anno 2010

L'esperienza del Centro FC Catania

Children and young adults with CF have better lung function in the USA compared with UK despite similar nutritional status

The study cohort included 13777 children and 11058 adults from the USA and 3968 children and 3965 adults from the UK of 2010 CF annual data registry



Short Communication

YKL-40 as marker of severe lung disease in cystic fibrosis patients



Salvatore Leonardi ^{a,*}, Giuseppe Fabio Parisi ^a, Antonino Capizzi ^a, Sara Manti ^b, Caterina Cuppari ^b, Maria Grazia Scuderi ^c, Novella Rotolo ^a, Angela Lanzafame ^a, Maria Musumeci ^d, Carmelo Salpietro ^b

^a Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Italy

^b Department of Pediatrics, Unit of Pediatric Genetics and Immunology, University of Messina, Messina, Italy

^c Department of Medical and Surgical Sciences and Advanced Technologies, University of Catania, Catania, Italy

^d Department of Laboratory Medicine and Microbiology, Center for Integrated Research, Campus Bio-Medico University of Rome, Rome, Italy

S. Leonardi et al. / Journal of Cystic Fibrosis 15 (2016) 583–586

585

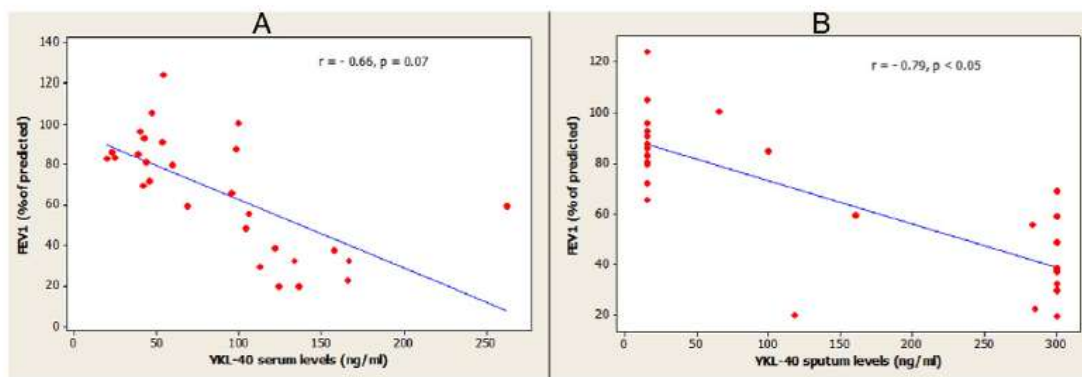


Fig. 1. FEV1 and YKL-40 serum (A) and sputum (B) level correlation.

Table 2

Serum and sputum YKL-40 levels (ng/ml) related to different clinical phenotypes.

	Serum YKL-40 levels (ng/ml)		Sputum YKL-40 levels (ng/ml)	
	Mean ± SD	P value	Mean ± SD	P value
≥ 18 yrs	131.1 ± 55.2	<0.001	259.4 ± 101.7	<0.001
<18 yrs	41.4 ± 38.7		83.1 ± 121.8	
Paternalis insufficiency	83.8 ± 39.2	ns*	149.9 ± 131.8	ns*
Paternalis sufficiency	98.7 ± 23.2		38.7 ± 42.2	
Underweight status	87.8 ± 31.2	ns*	164.9 ± 146.8	ns*
Normal weight status	85.9 ± 45.6		186.4 ± 122.8	
Homozygous ΔF508/ΔF508	101.8 ± 86.3	ns*	144.8 ± 146.4	ns*
Other genotypes	84.4 ± 44.9		151.2 ± 131.1	
Chronic Pseudomonas aeruginosa airways colonization	108.1 ± 45.6	<0.01	244.6 ± 152.4	<0.001
No chronic Pseudomonas aeruginosa airways colonization	87.4 ± 40.6		84.9 ± 112.2	
Fungal airways colonization	148.3 ± 23.9	<0.001	285.1 ± 8.5	<0.001
No fungal airways colonization	83.7 ± 55.3		121.2 ± 128.1	
Cystic fibrosis-related diabetes mellitus	136.4 ± 51.7	<0.001	259.5 ± 84.5	<0.001
No cystic fibrosis-related diabetes mellitus	57.9 ± 34.3		48.1 ± 55.3	
FEV1 < 50%	138.8 ± 22.7	ns*	284.7 ± 74.3	<0.001
FEV1 < 50%	91.1 ± 36.9		153.8 ± 138.3	
FEV1 < 80%	48.7 ± 25.9		56.8 ± 27.2	
Severe phenotype	141.3 ± 23.1	<0.001	287.5 ± 64.8	<0.001
Mild phenotype	96.1 ± 26.0		74.8 ± 144.6	
Chronic Pseudomonas aeruginosa airways colonization and FEV1 < 50%	136.1 ± 39.6	ns*	274.0 ± 88.8	<0.001
Chronic Pseudomonas aeruginosa airways colonization and FEV1 > 50%	86.1 ± 94.6		131.1 ± 148.1	

* ns: not significant.

Acute pulmonary exacerbation and lung function decline in patients with cystic fibrosis: high-mobility group box 1 (HMGB1) between inflammation and infection.

[Chirico V¹](#), [Lacquaniti A²](#), [Leonardi S³](#), [Grasso L⁴](#), [Rotolo N³](#), [Romano C⁴](#), [Di Dio G³](#), [Lionetti E³](#), [David A⁵](#), [Arrigo T⁴](#), [Salpietro C⁴](#), [La Rosa M³](#). [Clin Microbiol Infect.](#) 2015

Targeted therapies

- ✓ Restore airways
- ✓ Anti-inflammatory
- ✓ Anti-infective

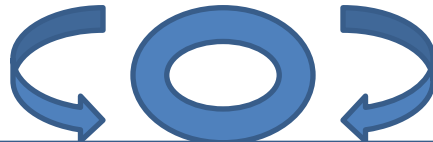
Mutazione gene CFTR

Disfunzione CFTR

Anomalie trasporto ioni

Anomalie trasporto ioni

Alterazione delle secrezioni vie aeree



Danno tissutale

Infiammazione

Infezione



Il nuovo nella vecchia terapia terapia inalatoria



- Ipertonica** (preparazione galenica)
- Acetilcisteina** (complessi mucoproteici scinde i ponti disolfuro formando unità più piccole, espleta un effetto mucolitico e fluidificante.)
- Dornase alfa** (Pulmozyme 1996 enzima che spezza i ponti di DNA)

Il nuovo nella vecchia terapia terapia inalatoria



Iper-tonica al 7% o al 6%

(Nebusal, Mucoclear)

Iper-tonica 7% con acido ialuronico

(2008)

Hyaneb azione osmotica)

Iper-tonica al 7% con bicarbonato

Rinorex

Il nuovo nella vecchia terapia terapia inalatoria



- ❑ Glutathione (Gluneb azione meccanica riduce la viscosità del muco)
- ❑ Mannitolo (Bronchitol 2017: enzima che frammenta le molecole di Dna)

Enzima frammenta le molecole di DNA.
I GB muoiono contro gli agenti infettanti e liberano filamenti di DNA . Il DNA, associato alla disidratazione delle secrezioni bronchiali e ad altri tipi di fibre, contribuisce a rendere il muco denso e vischioso

Il nuovo nella vecchia terapia antibiotica inalatoria



- Fin dagli anni '90 : Colimicina e nebicina generica utilizzata per aerosol*
- 2000 : approvazione Jobi (300mg in 5 ml)*
- 2006 : approvazione Bramitob (300mg in 4 ml)*

Il nuovo nella vecchia terapia antibiotica inalatoria



- ❑ *2009 : approvazione Promixin*
- ❑ *2012 : approvazione Colfinaz 1 M⁹V⁹ e Colfinair 2 M⁹V⁹*
- ❑ *2013 : approvazione Cayston (Aztreonam)*

Il nuovo nella vecchia terapia antibiotica inalatoria



- ❑ *2014 : approvazione Jobi Podhaler –
capsule di polvere per inalazione*
- ❑ *2015 : approvazione Colobreathe –
capsule di polvere per inalazione*

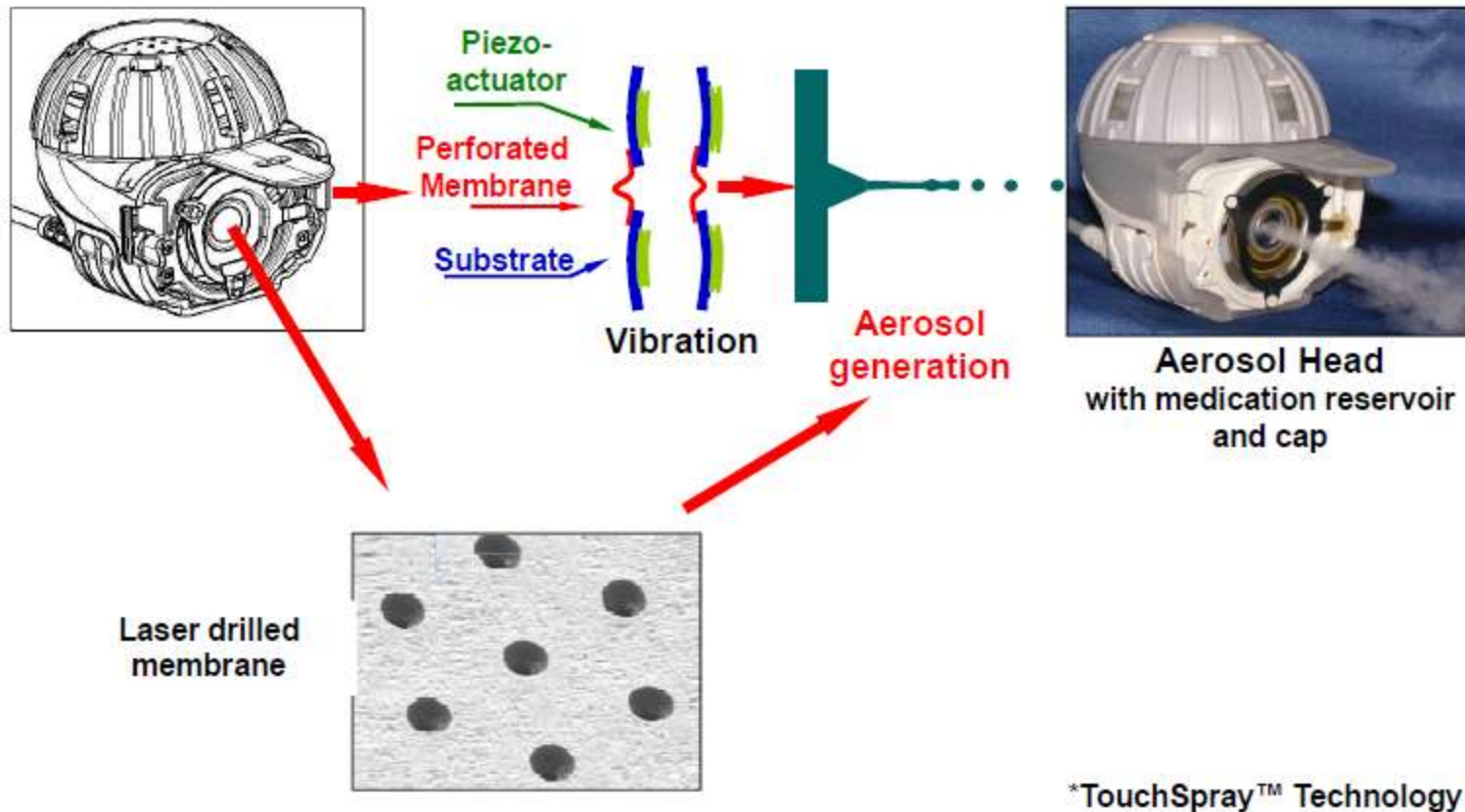
Il nuovo nella vecchia terapia antibiotica inalatoria



- ❑ *2015 : approvazione Pseudoneb - colimicina*
- ❑ *2016 : approvazione Vantobra - tobramicina 170mg*
- ❑ *2016 : approvazione Quinsair - levofloxacinina inalatoria 240 mg*



Nebulizzatore a membrana perforata (tecnologia Mesh)

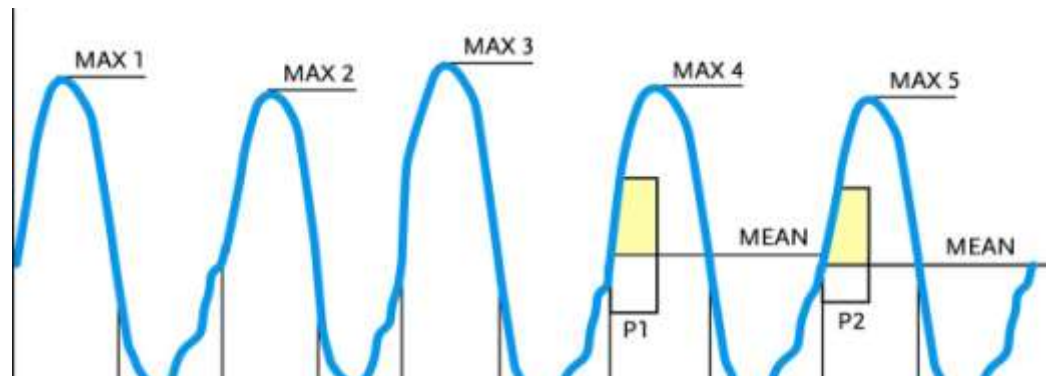


*TouchSpray™ Technology

- ✓ alte concentrazioni in situ
- ✓ dimensioni delle particelle molto precise.
- ✓ tempi di erogazione molto brevi

Adaptive aerosol delivery di terza generazione – I-Neb

Tidal Breathing Mode (TBM)



Combinano la tecnologia della membrana forata vibrante con quella AAD (Adaptive Aerosol Delivery).

- Assicura **una dose precisa** e riproducibile al paziente.
- Eroga il farmaco **solo durante la fase inspiratoria**, minimizzando lo spreco di farmaco.
- Analizza il flusso respiratorio del paziente a finestre di 3 respiri in modo continuo.
- **Si ferma automaticamente** quando è stata erogata la giusta dose di farmaco.
- Per tutto il trattamento, I-neb fornisce al paziente **un feedback continuo** attraverso un display a cristalli liquidi e il paziente riceve un feedback acustico e tattile qualora il trattamento viene erogato correttamente
- **Il sistema AAD I-neb è progettato per aerosolizzare ed erogare farmaci liquidi specificamente autorizzati all'uso con il sistema AAD I-neb.**
- I-neb è stato sviluppato **per adulti e bambini dai due anni** in poi in grado di coordinare la respirazione all'interno di un boccaglio.

Novità sulla FC: il futuro e' gia'.....iniziato

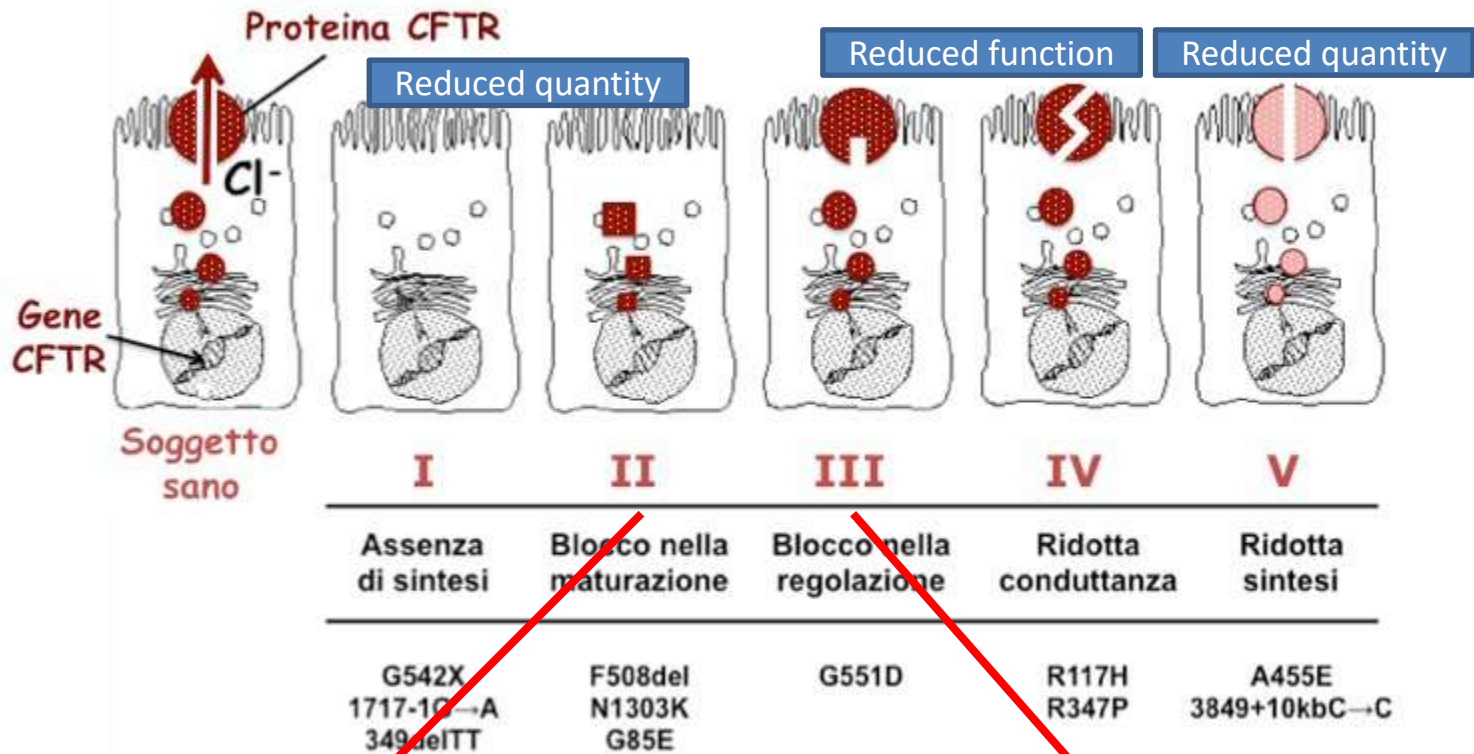


□ Therapies targeting the basic defect.



□ CFTR repairing therapy

CF is not One Genetic Disorder



Adapted from Cystic Fibrosis Mutation Data Base: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

Correctors (ORKAMBI)

Potentiators (Kalydeco)

There must be mutation specific treatment approaches

Il potenziatore VX-770

(Ivacaftor, Kalideco, Vertex Co.)

(Ramsey et al., 2011)

- **Dal 2012 Ivacaftor ha ricevuto l'approvazione della FDA**, dell'EMA (31 luglio 2014) e di altre agenzie regolatorie per il trattamento della FC in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che presentano una **mutazione G551D nel gene CFTR**. Altre 8 mutazioni di gating sono state aggiunte successivamente.



**KALYDECO (IVACAFITOR) nuovo
farmaco per la fibrosi cistica
(30/04/2015)**

Con il presente comunicato AIFA intende dunque informare pazienti, medici, farmacisti, direttori sanitari e approvatori regionali circa le modalità di prescrizione e rimborso del nuovo medicinale che sono rivolte esclusivamente alla indicazione terapeutica *“Trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549”*.

A CFTR Potentiator in Patients
with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Obiettivo: Studio in FASE III, randomizzato a doppio cieco, placebo-controllo, internazionale, per valutare l'efficacia e la sicurezza di VX 770-Ivacaftor (Kalydeco)(al dosaggio di 150 mg x 2 x os per un anno)

Criteri di inclusione

Pazienti: 161 pazienti **d'eta' superiore a 12 anni** (83 trattati con Ivacaftor e 78 con placebo), (eta' media 25.5 anni) con un valore di **FEV 1 compreso tra 40% e 90%** del predetto (media 63.3%) **con G551D** su 1 o entrambi gli alleli di CFTR

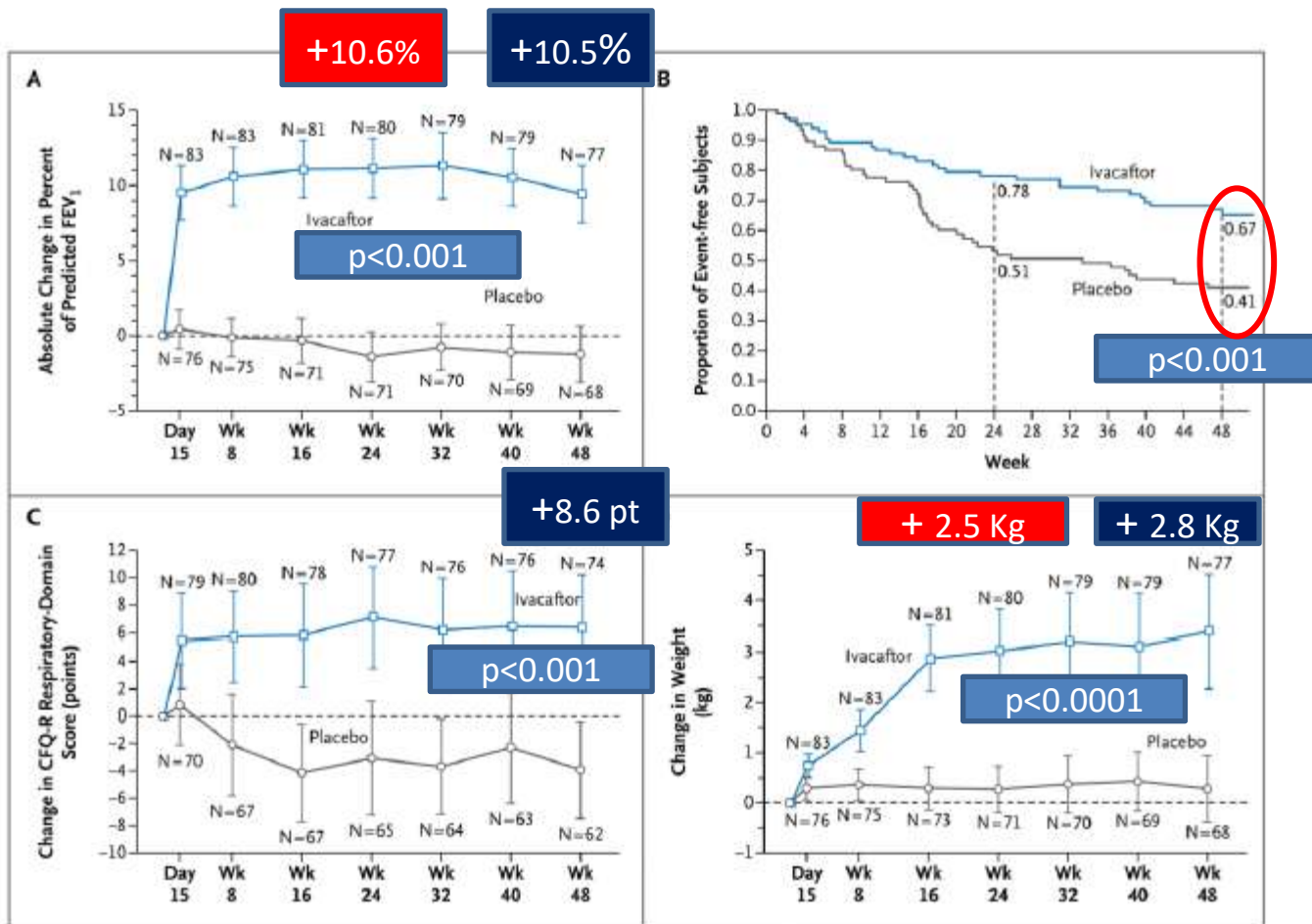
Endpoint primario

✓ cambiamento assoluto del valore di FEV1% predetto dopo 24 settimane di terapia dal basale

Endpoint secondario

- ✓ Epoca della 1 esacerbazione polmonare (a 24 e 48 settimane di terapia)
- ✓ La comparsa di sintomi respiratori soggettivi (alla 24 ed alla 48 settimana) attraverso la raccolta di un questionario (CFQ-R)
- ✓ La modificazione del peso all'avvio del trattamento dopo 24 e 48 settimane
- ✓ Il cambiamento della concentrazione del cloro nel sudore come misurazione del funzionamento del canale dopo 24 e 48 settimane.

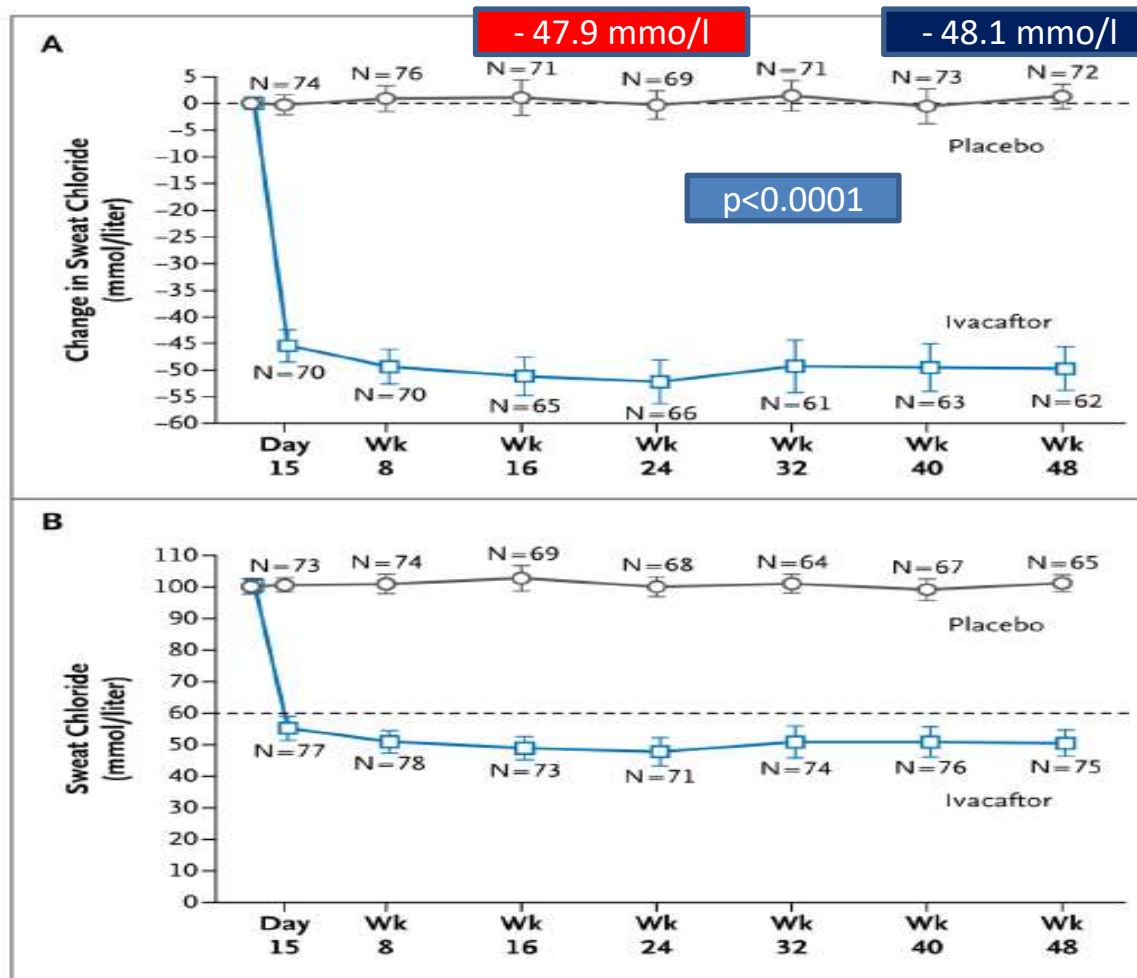
A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



Changes from Baseline in Percent of Predicted FEV₁, Respiratory Symptoms, and Weight, and Time to the First Pulmonary Exacerbation, According to Study Group

N Engl J Med. 2011 November 3; 365(18): 1663–1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185.

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



Changes from Baseline through Week 48 in Sweat Chloride, According to Study

$\Delta F508$

- ❑ Mutazione di classe II
- ❑ codifica una proteina difettosa (non completamente ripiegata)
- ❑ è trattenuta nel RE \longrightarrow prematuramente degradata \longrightarrow non va verso il Golgi dove dovrebbe essere glicosilata \longrightarrow quindi non viene trasportata sulla membrana cellulare

$\Delta F508$

Somministrazione di correttori e potenziatori

Attraverso la somministrazione di **correttori** (VX809) Lumacaftor, la proteina raggiunge la membrana ma rimane **instabile** e i risultati sono stati soddisfacenti somministrando un **potenziatore** (VX 770) Ivacaftor

ORKAMBI

Pseudomonas aeruginosa Reduces VX-809 Stimulated F508del-CFTR Chloride Secretion by Airway Epithelial Cells

Bruce A. Stanton ,Bonita Coutermarsh,Roxanna Barnaby,Deborah Hogan

Published: May 27, 2015

Nostra Esperienza

Vera

	PRE	POST
FEV1	42	58
Riacutizzazioni	4	1
Test Sudore	110	65
Peso	50	54

Giacomo

	PRE	POST
FEV1	38	55
Riacutizzazioni	4/5	0
Test Sudore	98	62
Peso	60	62

In entrambe i pazienti:
Miglioramento qualità di vita

Il futuro prossimo

due correttori di prossima generazione che entreranno in Fase III di sviluppo:

□ una tripla combinazione di

Tezacaftor + Ivacaftor + VX-659

□ una tripla combinazione di

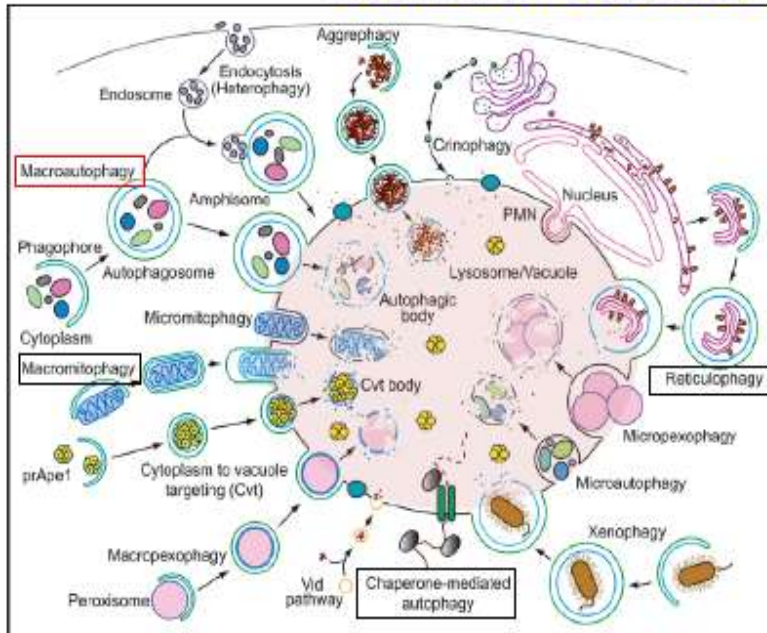
Tezacaftor + Ivacaftor + VX-445

□ una tripla combinazione di

Tezacaftor + VX 561 + VX-445

Autofagia come bersaglio di terapie in FC

Autofagia: un meccanismo che le cellule adottano in risposta a differenti stimoli e condizioni di stress



Anche stress ossidativo


Anche challenge batterico

Anche accumulo di proteine con difetto di folding

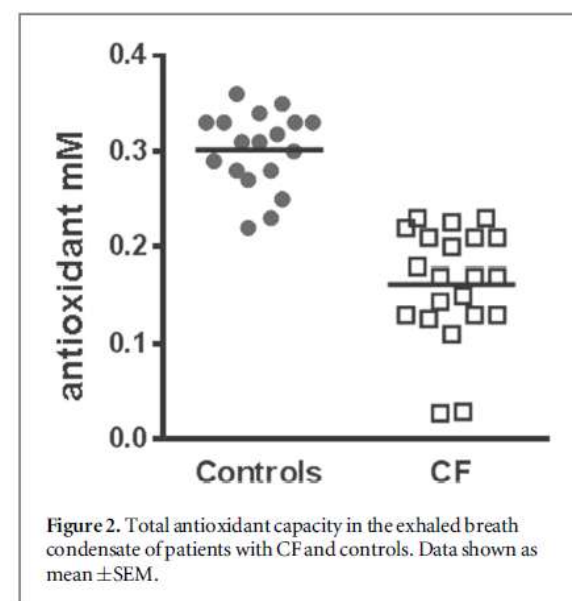
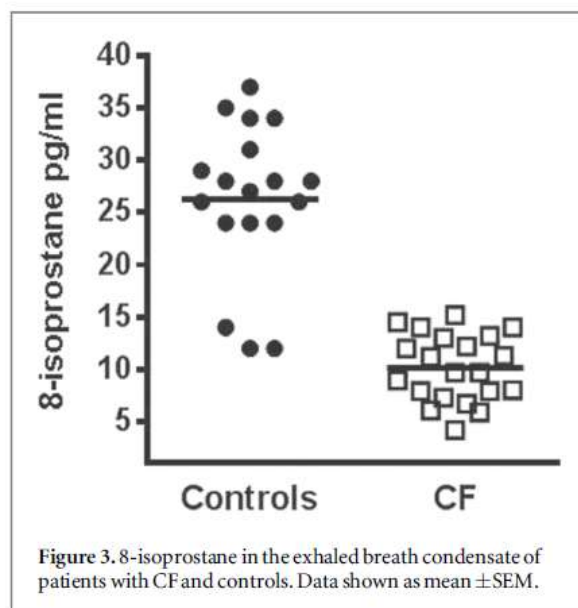
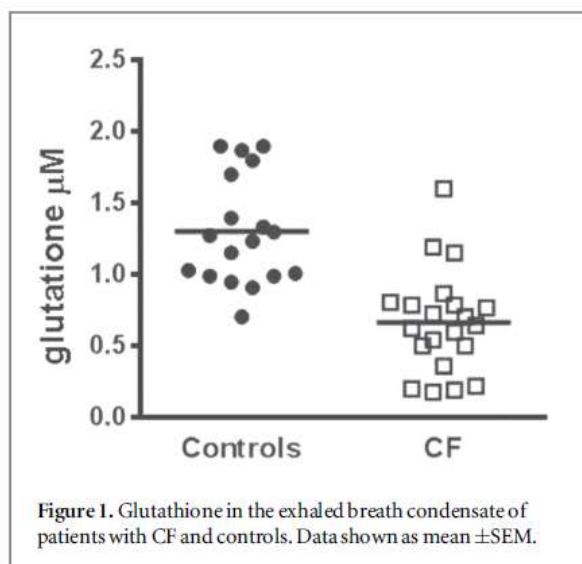
Il difetto funzionale di CFTR innesca una cascata di eventi che conducono a un blocco dell'*autofagia* (Luciani et al., 2010),

PAPER

Exhaled markers of antioxidant activity and oxidative stress in stable cystic fibrosis patients with moderate lung disease

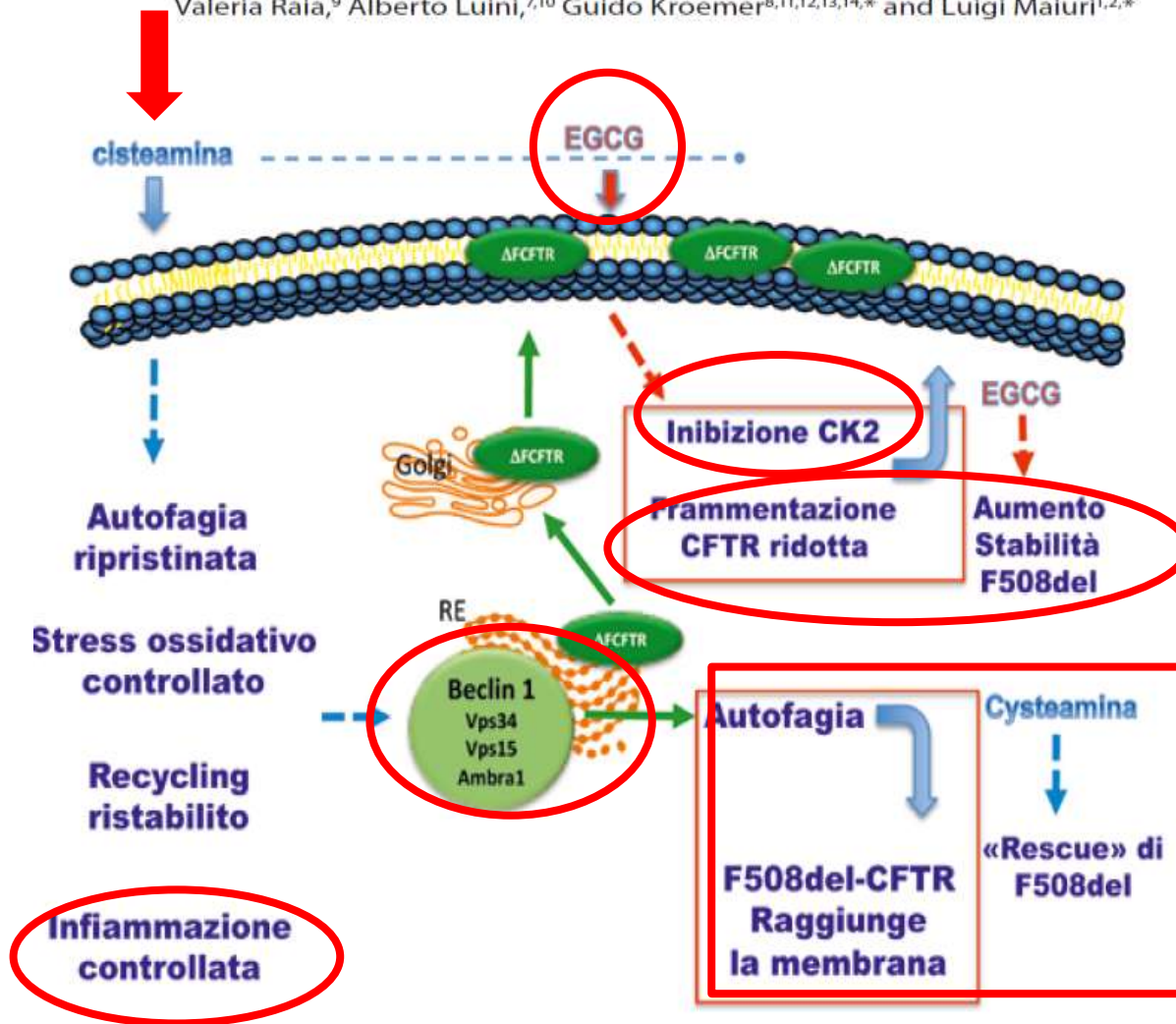
Lucia Spicuzza¹, Giuseppe Fabio Parisi² , Lucia Tardino², Nicola Ciancio¹, Raffaella Nenna³, Fabio Midulla³ and Salvatore Leonardi²¹ Respiratory Unit, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Via Santa Sofia 78, I-95123 Catania, Italy² Pediatric Bronchopneumology and Cystic Fibrosis Unit, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Via Santa Sofia 78, I-95123 Catania, Italy³ Department of Pediatrics, Sapienza University of Rome, V.le Regina Elena 324, I-00161 Rome, ItalyE-mail: leonardi@unict.it

Keywords: cystic fibrosis, glutathione, exhaled breath condensate, 8-isoprostane



Targeting autophagy as a novel strategy for facilitating the therapeutic action of potentiators on $\Delta F508$ cystic fibrosis transmembrane

Alessandro Luciani,^{1,2,†} Valeria Rachela Vilella,^{1,3,†} Speranza Esposito,^{2,3} Manuela Gavina,¹ Ilaria Russo,³ Marco Silano,⁴ Stefano Guido,³ Massimo Pettoello-Mantovani,² Rosa Carnuccio,⁵ Bob Scholte,⁶ Antonella De Matteis,⁷ Maria Chiara Maiuri,^{5,8} Valeria Raia,⁹ Alberto Luini,^{7,10} Guido Kroemer^{8,11,12,13,14,*} and Luigi Maiuri^{1,2,*}



Trapianto Polmonare

RISULTATI

J Heart Lung Transplant. 2015 Sep;34(9):1139-45. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.003. Epub 2015 May 7.

Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis.

Stephenson AL¹, Sykes J², Berthiaume Y³, Singer LG⁴, Aaron SD⁵, Whitmore GA⁶, Stanojevic S⁷.

La sopravvivenza post-trapianto a uno, cinque e 10 anni è stata, rispettivamente, dell'87,8%, 66,7% e 50,2%.

Sopravvivenza

1 anno:	87%
5 anni:	66%
10 anni:	50%

o SONO elementi predittivi della sopravvivenza: I si di sopravvivenza più bassi rispetto a quelli della trapianto i tassi di sopravvivenza erano simili tra i anni, mentre, oltre i 10 anni dall'intervento, si otto volte superiore per i minori di 18 anni.

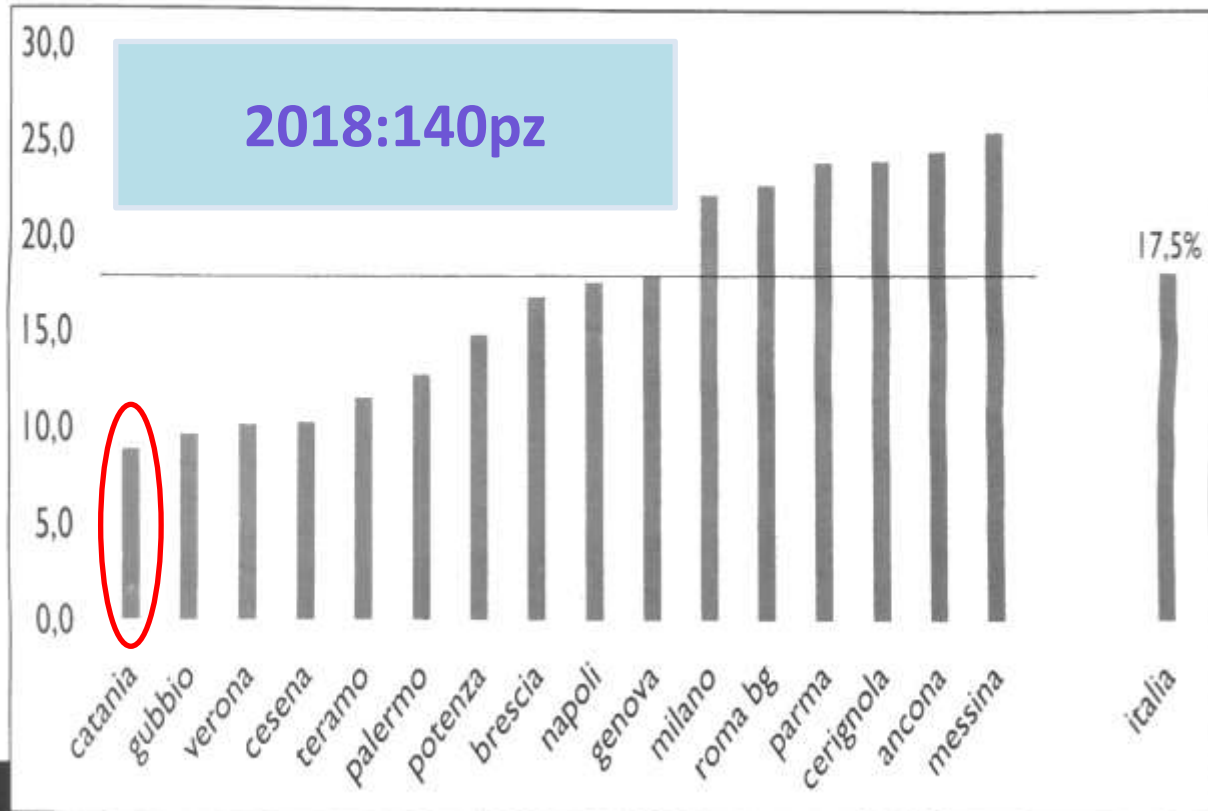
È omunemente associati a inferiori outcome di sopravvivenza in tutta la popolazione con fibrosi c precocità della diagnosi, la malnutrizione e il diabete impatto significativo sulla sopravvivenza post-trapi pancreatica o le infezioni da alcuni batteri che possono fibrosi cistica (ad esempio il ceppo *Burkholderia cepacia* negativo sulla sopravvivenza.

Fattori predittivi negativi:

- Eta' < 18 anni
- Burkholderia cepacia*

L'esperienza del Centro FC

Prevalenza infezione cronica pseudomonas, età 0-17 anni, 16 centri
1.551 pazienti (70% dei soggetti in età pediatrica),



Nel 2018

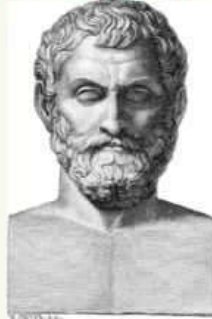
- **6 pazienti** in terapia con Orkambi (508 omozigote)
- **1 paziente** con Kalydeco

2015 -2018

- 4 decessi**
- 1** pazienti trapiantati di polmone
- 1** di fegato
- 1** di fegato/polmone
- 4** pz. In lista trapianto

SCUOLA IONICA

TALETE



La speranza e' l'unico bene comune a tutti gli uomini: coloro che hanno perso tutto ancora la possiedono

16° MEETING NAZIONALE DI GENETICA, IMMUNOLOGIA E PEDIATRIA TRASLAZIONALE

6° AUDIT DI RICERCA PEDIATRICA

"STRETTO DI MESSINA"

UN' EQUIPE MULTIDISCIPLINARE, PER SEGUIRE I PAZIENTI, PRESSO L'UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI BRONCOPNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Gli le mamme romane, 2000 anni fa, riconoscevano il bambino malato per il sapore di mare nel baciargli la fronte. In tal modo, la saggezza popolare aveva già anticipato quanto l'osservazione medica avrebbe poi scoperto negli anni '50 e la ricerca scientifica non ancora completamente chiarito indicando nella concentrazione di sali nel sudore, il metodo di diagnosi per la Fibrosi Cistica (FC). È proprio questa caratteristica del sudore particolarmente salato, avvertito dalle madri quando baciavano i bambini affetti, che farà chiamare la Fibrosi Cistica "la malattia del bacio salato". La Fibrosi Cistica è una grave e complessa malattia ereditaria a carattere evolutivo, che colpisce indifferenzialmente i maschi e le femmine e che coinvolge più organi ed apparati, in particolare il polmone, il pancreas, il fegato e le vie biliari, l'apparato gastroenterico, l'apparato riproduttivo e le ghiandole sudoripare. È la malattia genetica, più diffusa nella popolazione bianca, di tipo autosomico recessivo, trasmessa dai genitori, attraverso un gene mutato, il gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), di cui sono portatori il 4-5% della popolazione; in Italia sono circa 3 milioni le persone che, a loro insaputa, possono trasmettere il gene mutato ai loro figli. Le oltre 2000 mutazioni del gene fino ad ora descritte sono responsabili di un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalla forma classica di Fibrosi Cistica a forme più lievi, e da forme leucostomatose che si associano a atipiche e/o CFTR correlate. Due fattori estrinseci portatori sani possono generare un figlio malato, che avrà prima o poi, tanto o pochi, problemi di malattia polmonare, di insufficienza pancreatiche, di disfunzione del fegato e di altri organi, spesso problemi di crescita. In Italia sono circa 4.500 i pazienti affetti da Fibrosi Cistica e attualmente nasce un bambino malato ogni 2500 nati. I metodi di analisi attualmente utilizzati per la diagnosi della fibrosi cistica sono:

- Screening neonatale, consiste nel

prelevare una goccia di sangue da tallone del neonato per valutarne i livelli di triptofano.

- Test del sudore, è il test principale per la diagnosi della FC e si esegue prelevando una piccola quantità di sudore per verificarne la concentrazione di cloruro di sodio. Nel caso in cui fosse troppo alta, il paziente risulterebbe malato.
- Diagnosi Genetica, consiste nel prelevare un campione di sangue dal paziente per individuare nel DNA le mutazioni a carico del gene CFTR.

Oggi la maggior parte dei pazienti affetti da FC arriva all'età adulta, e almeno la metà supera i 30-35 anni. Fino a pochi anni fa la maggior parte dei bambini affetti da FC non arrivava all'età scolare, mentre oggi, grazie alle nuove terapie, la durata e la qualità di vita dei malati sono aumentate sensibilmente, e molte promettenti ricerche fanno sperare in ulteriori miglioramenti. Molti bambini affetti da FC hanno un lavoro e una famiglia, e possono condurre una vita relativamente normale. Anche se attualmente nessuna cura è in grado di guarirli completamente la Fibrosi Cistica può essere trattata con successo, controllando le infezioni polmonari, fornendo un'alimentazione adeguata e prevenendo l'ostruzione intestinale. Di recente sono stati sperimentati nuovi farmaci denominati "modulatori" capaci in qualche modo di ripristinare la funzione della proteina CFTR che ne fanno poter cambiare il trapianto di organi quale il fegato ed il polmone, in pazienti con insufficienza epatica o polmonare complicata. È importante, inoltre, seguire l'una o l'altra strategia terapeutica salvavita ed è in grado di migliorare la funzionalità respiratoria, lo stato nutrizionale e la qualità di vita percepita. Attualmente presso l'UOC di Broncopolmonologia Pediatrica dell'AOU Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania l'equipe formata dal Responsabile Prof. Salvatore Leonardi, dalla Dr.ssa Novella Rotolo, dalla

Policlinico Vittorio Emanuele, la Fibrosi Cistica: una malattia da riscrivere?



L'equipe dell'UOC di Broncopolmonologia Pediatrica dell'AOU Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania.

Se si cura una malattia si vince o si perde, se si cura una persona vi garantisco che in quel caso si vince sempre, qualunque esito abbia la terapia

Dr.ssa Novella Rotolo, dalla medico dietologo Dr. Giuseppe Trovato, dalla psicologa Dr.ssa Donatella Nuvolo e dall'assistente sociale Dr.ssa Anna Maria Nuvolo, si occupa della cura di questa malattia, infatti, prevede un intervento di tipo multidisciplinare finalizzato alla:

- Fisioterapia e riabilitazione respiratoria per rimuovere dalle vie respiratorie il muco che le ostruisce e che favorisce le infezioni. Sono a disposizione varie tecniche di rimozione (o drenaggio) delle secrezioni

Il trapianto di organi è indicato in base all'età e alle condizioni respiratorie del soggetto. Al fine di poter fiduciarci e associare a somministrazione di enzimi pancreatici ad ogni pasto, la sostituzione di quelli che il pancreas produce è garantita da vitamine.

- Psicoterapia poiché la fibrosi cistica rappresenta una fonte di distress nei bambini in quanto sintomi di

qualità di vita (QdV) ma anche un'alternanza alla terapia.

- Esecuzione del test del sudore con lettura presso il laboratorio centralizzato dell'Azienda
- Studio del DNA per l'analisi del genotipo

Nell'ultimo anno 2 pazienti, degli oltre 10 in lista trapianto, seguiti fin dalla nascita presso il Centro di Catania sono stati sottoposti a trapianto isolato di fegato ed a trapianto combinato di fegato e polmoni presso il Centro Trapianti dell'IMET di Palermo.

adattamento e



Patch Adams

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...
...che si esplicita nella condivisione...

UN' EQUIPE MULTIDISCIPLINARE, PER SEGUIRE I PAZIENTI, PRESSO L'UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI BRONCOPNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Gli è mamma romana, 2000 anni fa, riconoscevano il bambino malato per il sapore di mare nel baciarlo la fronte. In tal modo, la saggezza popolare aveva già anticipato quanto l'osservazione medica avrebbe poi scoperto negli anni '50 e la ricerca scientifica non ancora completamente chiarito indicando nella concentrazione di sali nel sudore, il metodo di diagnosi per la Fibrosi Cistica (FC). È proprio questa caratteristica del sudore particolarmente salato, avvertito dalle madri quando baciavano i bambini affetti, che farà chiamare la Fibrosi Cistica "la malattia del bacio salato". La Fibrosi Cistica è una grave e complessa malattia ereditaria a carattere evolutivo che colpisce indifferenzialmente i maschi e le femmine e che coinvolge più organi ed apparati, in particolare modo il polmone, il pancreas, il fegato e le vie biliari, l'apparato gastroenterostomiale, l'apparato riproduttivo e le ghiandole sudoripare. È la malattia genetica, più diffusa nella popolazione bianca, di tipo autosomico recessivo, trasmessa dai genitori, attraverso un gene mutato, il gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), di cui sono portatori sani il 4-5% della popolazione; in Italia sono circa 3 milioni le persone che, a loro insaputa, possono trasmettere il gene mutato ai loro figli. Le oltre 2000 mutazioni del gene fino ad ora descritte sono responsabili di un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalla forma classica di Fibrosi Cistica a forme più lievi fino a quelle asintomatiche definite "forme atipiche e/o CFTR correlate". Due genitori entrambi portatori sani possono generare un figlio malato, che avrà prima o poi, tanto o poco, problemi di malattia polmonare, di insufficienza pancreatica, di disfunzione del fegato e di altri organi, spesso problemi di crescita. In Italia sono circa 4.500 i pazienti affetti da Fibrosi Cistica e attualmente nasce un bambino malato ogni 2500 nati.

I metodi di analisi attualmente utilizzati per la diagnosi della fibrosi cistica sono:

- Screening Neonatale, consiste nel

prelevare una goccia di sangue da tallone del neonato per valutarne i livelli di tripsina.

- Test del sudore, è il test principale per la diagnosi della FC e si esegue prelevando una piccola quantità di sudore per verificarne la concentrazione di cloruro di sodio. Nel caso in cui fosse troppo alta, il paziente risulterebbe malato.
- Diagnosi Genetica, consiste nel prelevare un campione di sangue dal paziente per individuare nel DNA le mutazioni a carico del gene CFTR.

Oggi la maggior parte dei pazienti affetti da FC arriva all'età adulta, e almeno la metà supera i 30-35 anni. Fino a pochi anni fa la maggior parte dei bambini affetti da FC non arrivava all'età scolare, mentre oggi, grazie alle nuove terapie, la durata e la qualità di vita dei malati sono aumentate sensibilmente, e molte promettenti ricerche fanno sperare in ulteriori miglioramenti. Moltissimi pazienti affetti da FC hanno un lavoro e una famiglia, e possono condurre una vita relativamente normale. Anche se attualmente nessuna cura è in grado di guarire completamente la Fibrosi Cistica, numerose terapie permettono di contrastare l'evoluzione della malattia, controllando le infezioni polmonari, fornendo un'alimentazione adeguata e prevenendo l'ostruzione intestinale. Di recente sono stati sperimentati nuovi farmaci denominati "modulatori" capaci in qualche modo di ripristinare la funzione della proteina CFTR che sembrano poter cambiare la storia naturale della malattia per alcune mutazioni della CFTR. Infine il trapianto di organi quale il fegato ed il polmone, in pazienti con insufficienza epatica o polmonare terminale, nonostante le possibili complicanze, si conferma attualmente l'unica strategia terapeutica salvavita ed è in grado di migliorare la funzionalità respiratoria, lo stato nutrizionale e la qualità della vita percepita. Attualmente presso l'UOC di Broncopolmologia Pediatrica dell'AOU Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania l'equipe formata dal Responsabile Prof. Salvatore Leonardi, dalla Dr.ssa Novella Rotolo, dalla

Policlinico Vittorio Emanuele, la Fibrosi Cistica: una malattia da riscrivere?



L'equipe dell' UOC di Broncopolmologia Pediatrica dell'AOU Policlinico - Vittorio Emanuele di Catania.

fisioterapista Dr.ssa Enza Male, dal medico dietologo Dr. Giuseppe Trovato, dalla psicologa Dr.ssa Donatella Aloisio e dall'assistente sociale Dr.ssa Glia Occipinti segue oltre 110 pazienti affetti da questa malattia. La cura di questa malattia, infatti, prevede un intervento di tipo multidisciplinare finalizzato alla:

- Fisioterapia e riabilitazione respiratoria per rimuovere dalle vie respiratorie il muco che le ostruisce e che favorisce le infezioni. Sono a disposizione varie tecniche di rimozione (o drenaggio) delle secrezioni

e il trattamento deve essere individualizzato in base all'età e alle condizioni respiratorie del soggetto

- Aerosolterapia per fluidificare il muco o somministrare antibiotici per via aerea per controllare le infezioni respiratorie croniche.
- Antibiotico terapia per bocca o per via endovenosa, a cicli o per periodi molto prolungati, per eliminare o contenere la carica e l'aggressività dei batteri in particolare modo *Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo*.
- Nutrizione con un'alimentazione

sostenuta, ipercalorica, ricca di grassi associata a somministrazione di enzimi pancreatici ad ogni pasto, in sostituzione di quelli che il pancreas non produce, e integrata da vitamine liposolubili.

- Psicoterapia poiché la fibrosi cistica rappresenta una fonte di distress nei bambini in quanto sintomi di ansia e depressione sono prevalenti e sono correlati con la qualità della vita. L'ansia sociale e l'insicurezza sembrano essere sintomi dominanti. Gli interventi psicologici sono focalizzati su adattamento emotivo e

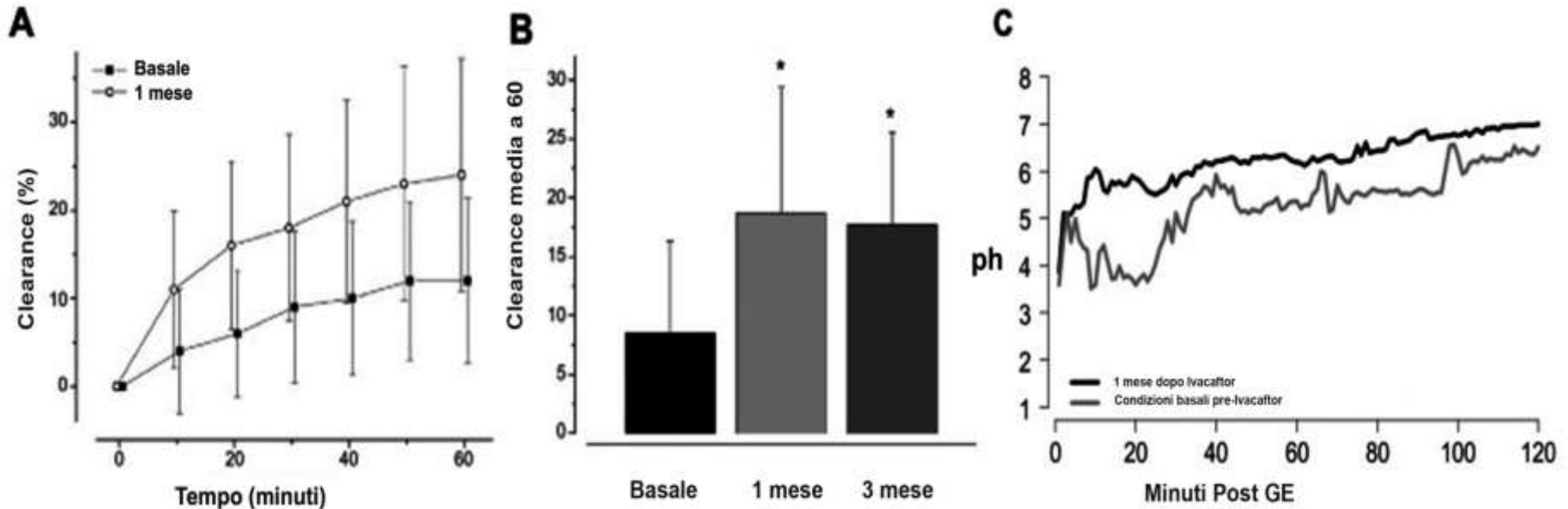
sociale, qualità di vita (QdV) ma anche sull'aderenza alla terapia.

- Esecuzione del test del sudore con lettura presso il laboratorio centralizzato dell'Azienda
- Studio del DNA per l'analisi del genotipo

Nell'ultimo anno 2 pazienti, degli oltre 10 in lista trapianto, seguiti fin dalla nascita presso il Centro di Catania sono stati sottoposti a trapianto isolato di fegato ed a trapianto combinato di fegato e polmoni presso il Centro Trapianti dell'ISMETT di Palermo con ottimi risultati.

Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis (GOAL)

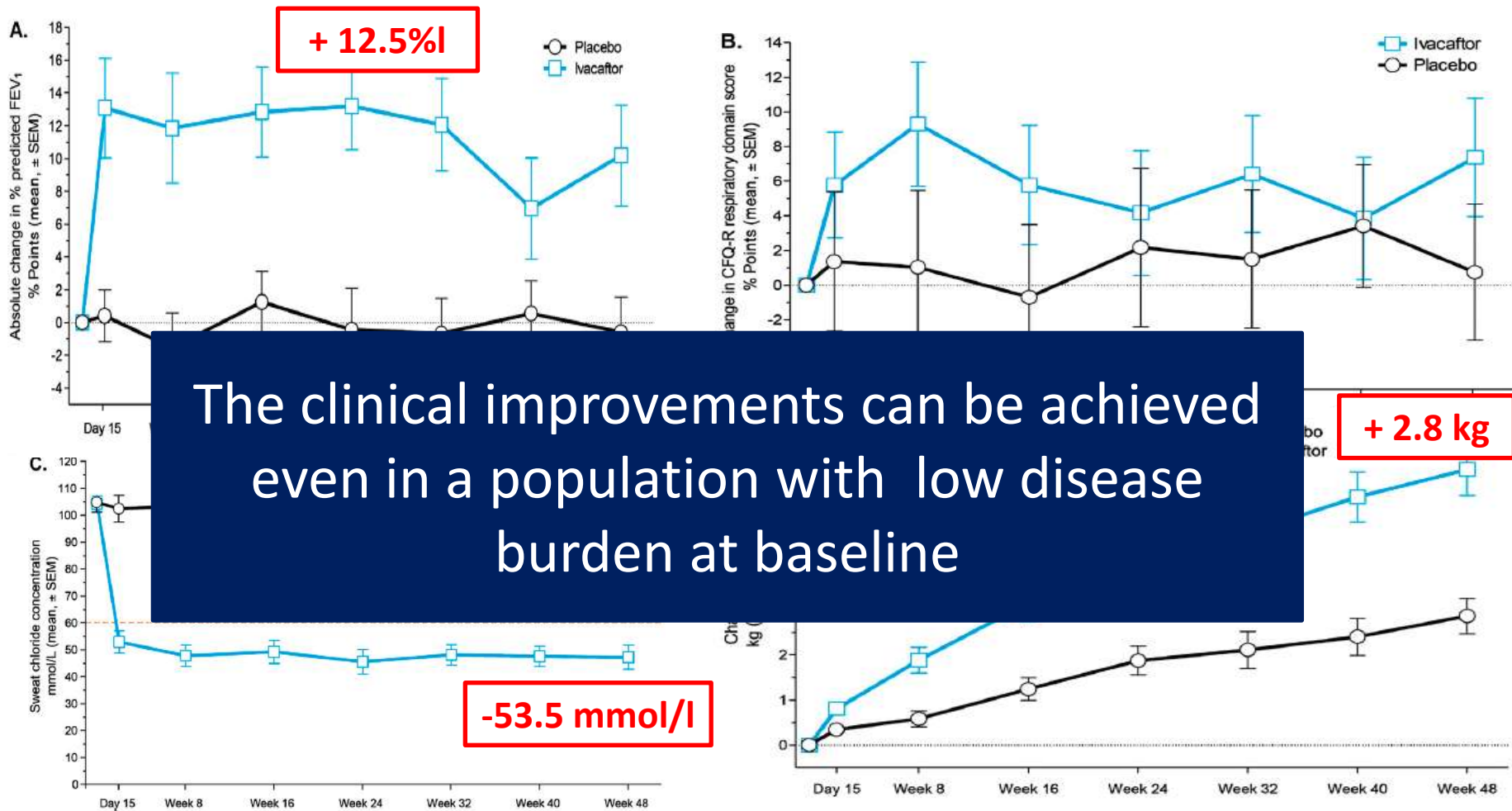
Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, et al. Am.J.Respir.Crit.Care Med.2014



Clearnce muco-ciliare dopo l'inalazione di Tc99m-SC a 60 minuti, (A) dopo 1 e 3 mesi di terapia con Ivacaftor rispetto l basale (B) e variazione del pH nel piccolo intestino dopo 1 mese di terapia

Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation

Jane C. Davies^{1,2}, Claire E. Wainwright³, Gerard J. Canny⁴, Mark A. Chilvers⁵, Michelle S. Howenstine⁶, Anne Munck⁷, Jochen G. Mainz⁸, Sally Rodriguez⁹, Haihong Li⁹, Karl Yen⁹, Claudia L. Ordoñez⁹, and Richard Ahrens¹⁰; on behalf of the VX08-770-103 (ENVISION) Study Group



Il potenziatore VX-770

(Ivacaftor, Kalideco, Vertex Co.)

(Ramsey et al., 2011)

- ❑ ha superato tutte le fasi della sperimentazione clinica
- ❑ efficace *in vivo* nel migliorare il trasporto di cloro e la funzione polmonare
- ❑ pazienti con mutazione di classe III la G551D
- ❑ presente in meno del 5%, che codifica

una proteina capace di raggiungere la superficie cellulare, ma che presenta un difetto della funzione di canale del cloro. Questa terapia è già disponibile sul mercato, seppure a costi molto elevati, in molti paesi europei e americani.

con la più comune mutazione della CFTR, (F508del), presente nel 70% circa dei pazienti FC non ha dato alcun beneficio clinico

Difetto del meccanismo CFTR e terapia

CFTR repairing therapy

introduce il nuovo concetto di terapie specifiche per le diverse classi di mutazioni.

Questa terapia si basa sull'uso di piccole molecole capaci di :

- ❑ incrementare la funzione della CFTR mutata
(potenziatori)
- ❑ correggere il traffico intracellulare della proteina
(correttori)

Quali pazienti trattare?

- Pazienti senza o con minime manifestazioni di malattia (prevenzione)
 - Se iniziata precocemente (diagnosi per screening neonatale) puo' evitare l'insorgenza di manifestazioni di malattia?
 - E' in grado di incidere su q
 - E' ben tollerata nei primi a
 - E' ben tollerata a lungo te
 - E' economicamente sostenibile
- **Selezionare in base al genotipo e' ESSENZIALE, preliminare ad ogni altro criterio**
- Pazienti stabili con manifestazioni di malattia
 - Puo' rallentare l'evoluzione?
 - Puo' far regredire le complicanze?
 - E' ben tollerata a lungo termine?
 - E' economicamente sostenibile?
- Pazienti non piu' controllati dalla terapia convenzionale
 - Puo' rallentarne l'evoluzione?
 - Puo' rallentare/evitare il trapianto?
 - E' ben tollerata a lungo termine?

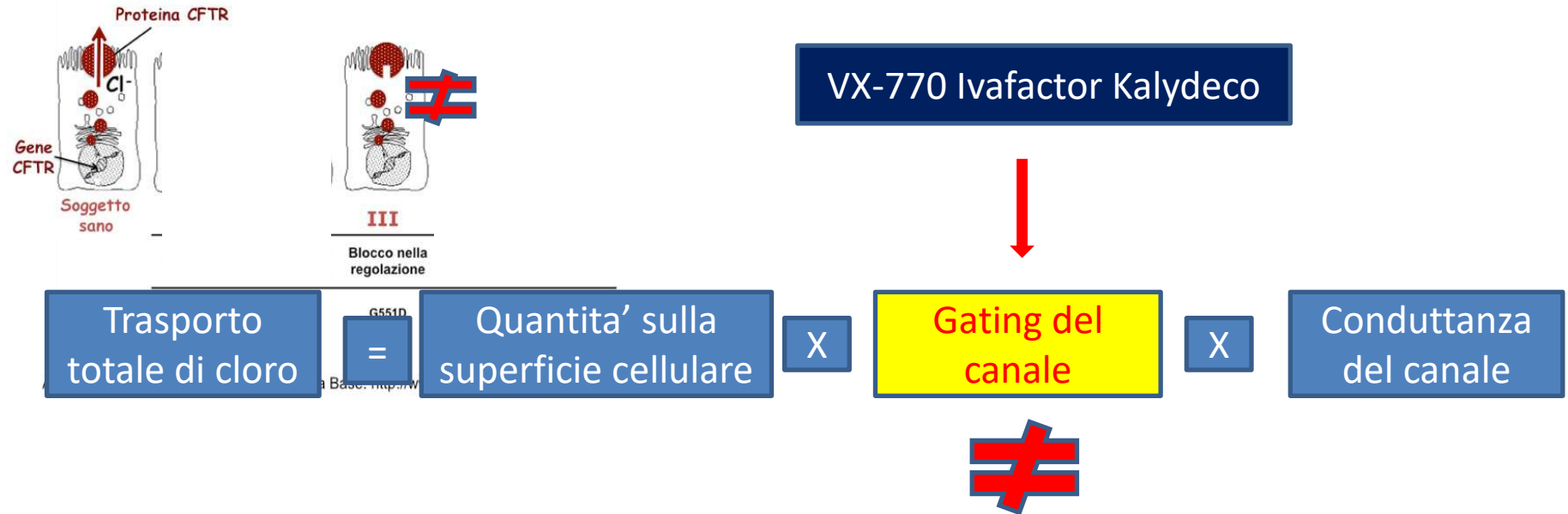
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 3, 2011

VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



- Potenziatore Vx-770 - ivacaftor Kalideco®: agisce sul difetto di base causato dalle mutazioni di gating di CFTR potenziando la probabilita' di apertura del canale

