



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

forum 2023



forum 2023

7 | 8 ottobre 2023 Parma | streaming on fibrosicistica.it

Hotel Parma
e Congressi



Aggiornamenti dal Congresso Europeo FC

- Cambiamento nelle prospettive di cura e di vita grazie all'assunzione/non assunzione dei modulatori
- Lo stato della ricerca per le mutazioni nonsense e rare

Relatori

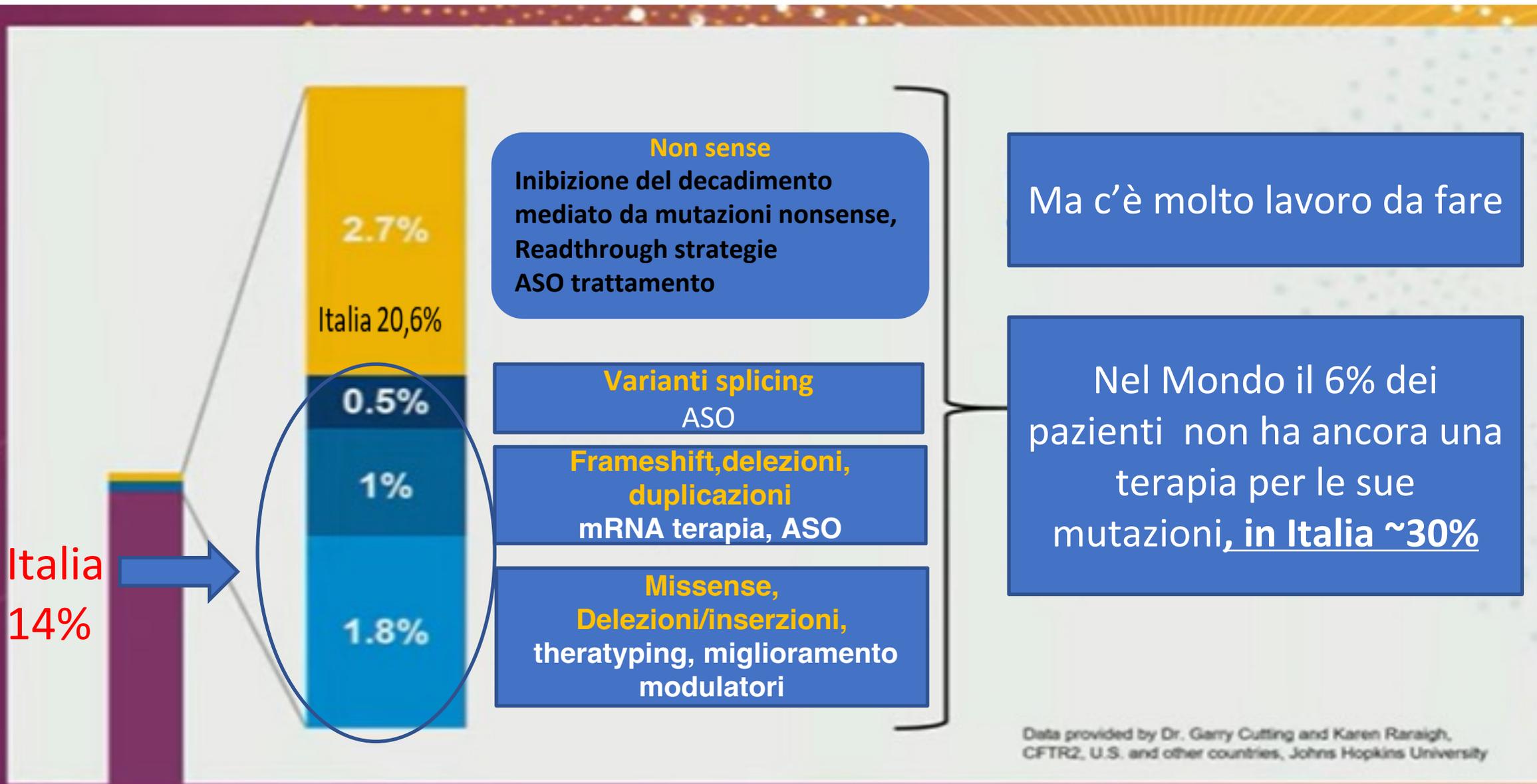
Rosaria Casciaro - Pediatra Centro Fibrosi Cistica IRCCS
Istituto Giannina Gaslini

Marco Magrì - Responsabile Ricerca e Rapporti con l'Europa
LIFC

Giuseppe Parisi - Pediatra - Dirigente medico c/o Presidio
Ospedaliero San Marco UOC Broncopneumologia pediatrica e
FC - Catania

Quali sono le mutazioni nella FC*

- **Mutazioni nonsense**: includono in un certo punto della sequenza DNA (variabile a seconda della mutazione) una tripletta di basi (codone) che impartisce il segnale di interruzione della sintesi di proteina CFTR: si chiamano anche mutazioni “**stop**”. La proteina che ne risulta è troncata e **viene rimossa**
- **Mutazioni missense**: mutazioni per cui si ha uno scambio di tripletta di basi nella sequenza del DNA: ciò comporta che in un certo punto della catena proteica un aminoacido è sostituito da un altro. Questa sostituzione non fa rimuovere la proteina ma può determinare una più o meno **grave alterazione funzionale**, in dipendenza dal punto della catena e dal tipo di aminoacido che è stato sostituito. In Italia sono complessivamente circa il 7% di tutte le mutazioni: la più frequente (circa 5%) è la **N1303K**.
- **Mutazioni frameshift**: molto rare (e spesso difficili da riconoscere con le tecniche correnti) e determinano una profonda alterazione della sequenza del gene attraverso la **inserzione** (aggiunta) oppure la **delezione** (amputazione) di larghi tratti di DNA, che sostanzialmente impediscono la sintesi della proteina CFTR. In Italia sono complessivamente meno dello 0.5%: ne sono esempio la 541delC o la 3667ins4 (“del” o “ins” stanno per delezione o inserzione).
- **Mutazioni splicing**: lo “splicing” è il meccanismo per cui l’informazione genetica contenuta nei tratti di DNA “codificanti” del gene (detti “esoni”) viene trasferita al RNA messaggero, che presiede alla sintesi della proteina. Il meccanismo di splicing è regolato da porzioni “non codificanti” del gene (dette “introni”). Le mutazioni **splicing**, a differenza di tutte le altre, sono localizzate negli **introni** e **non** negli esoni. Tali mutazioni alterano la trasmissione del codice impedendo in misura maggiore o minore, a seconda del tipo di mutazione, la sintesi di una proteina CFTR normale: in sostanza con queste mutazioni si avrà in proporzioni diverse una quota di CFTR normale ed una quota di CFTR alterata o assente. La situazione clinica di chi ha queste mutazioni dipende da quanta CFTR normale viene conservata nella sintesi



Frequenza mutazioni CFTR in Italia da Report RIFC 2020

- F508del* 62%
- **Non sense (stop) 20,6%**
- Gating* 3,4%
- Altre 14%

*mutazioni corrette da modulatori CFTR



Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) triple therapy

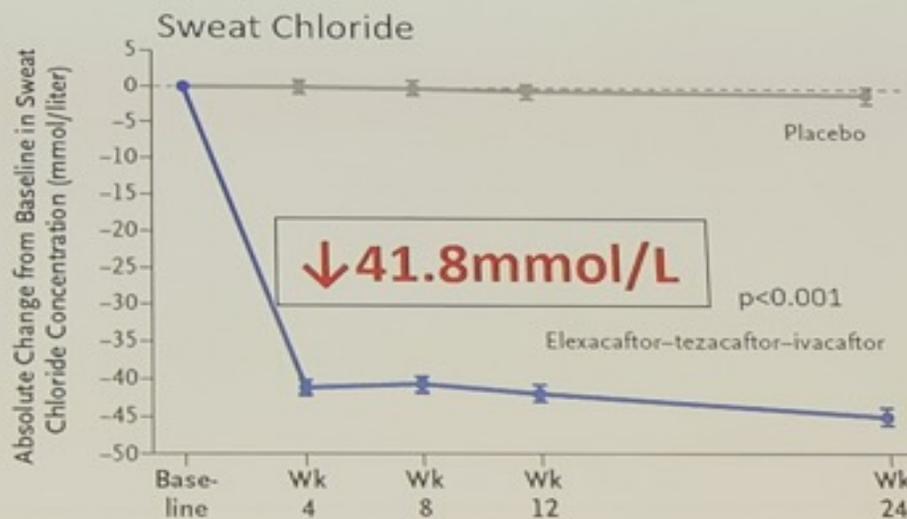
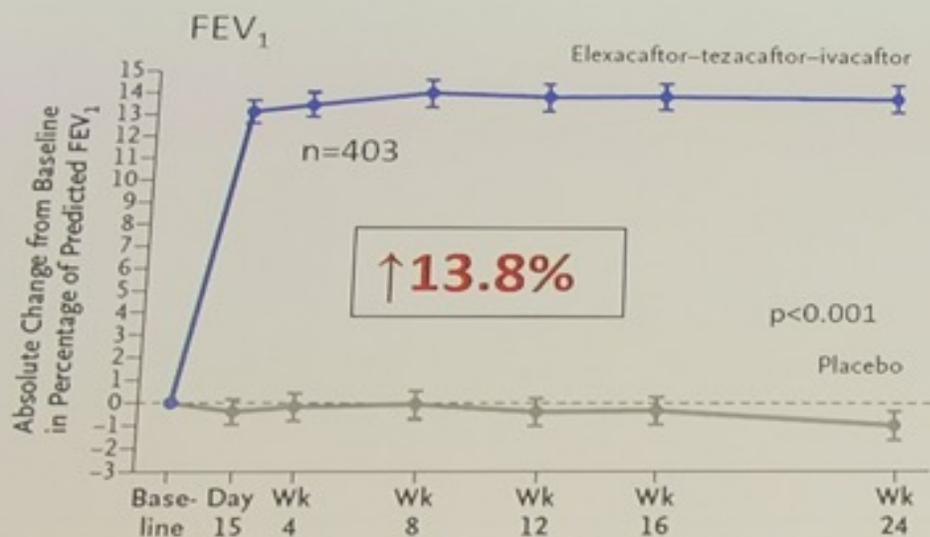
Has the bar been reached?

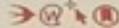
Heterozygous *F508del*



THE NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

Middleton et al. 2019



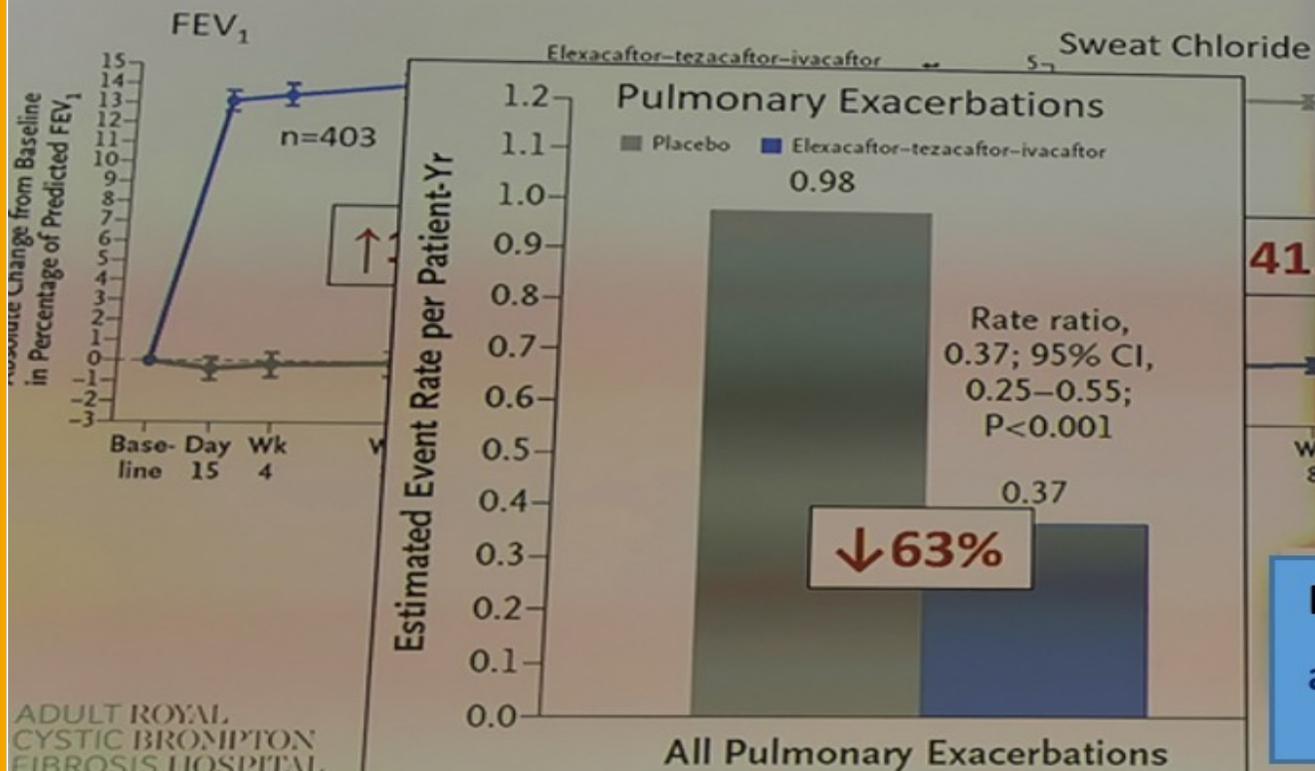
Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial   

Heijerman et al. *Lancet* 2019

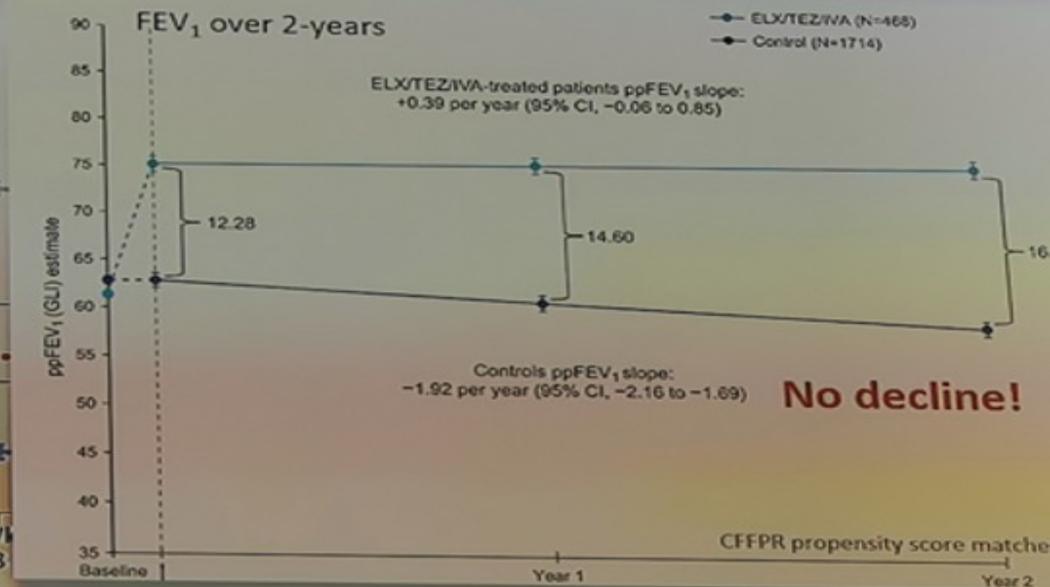
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) triple therapy

Heterozygous *F508del*

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Middleton et al. 2019



Has the bar been reached?

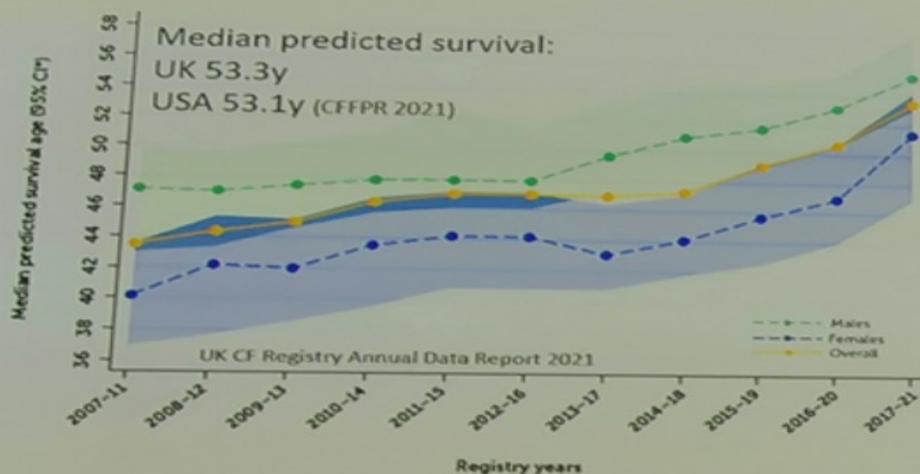


Dopo 2 anni di terapia non declino del FEV1
 anzi FEV1 + 0,39/anno vs controllo -1,92/anno

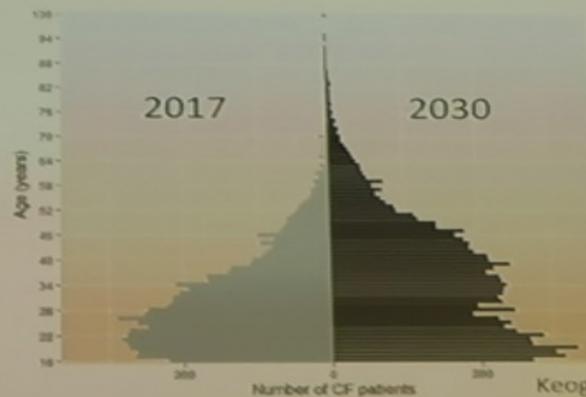
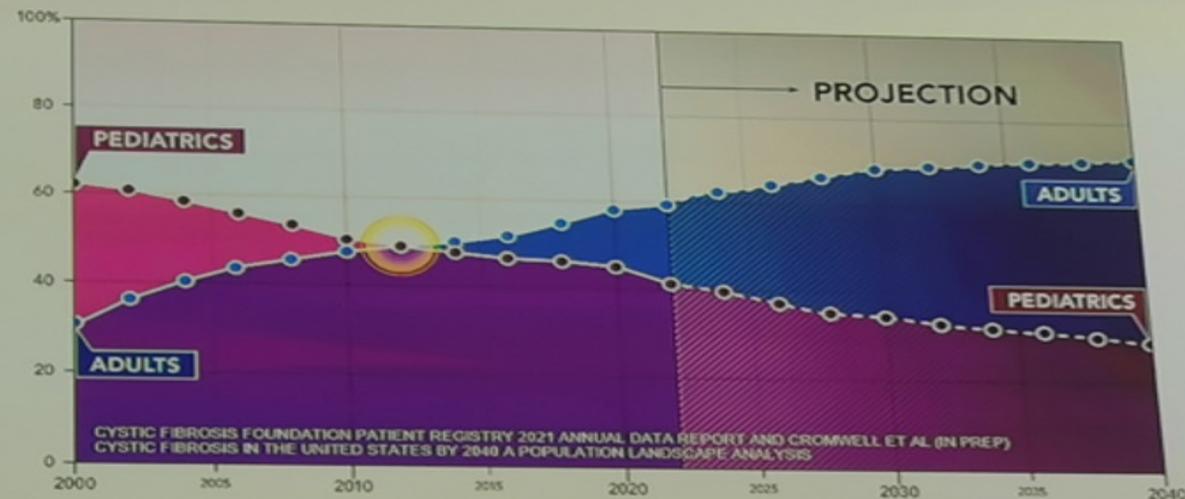


Come cambia l'epidemiologia della FC

Changing demographics

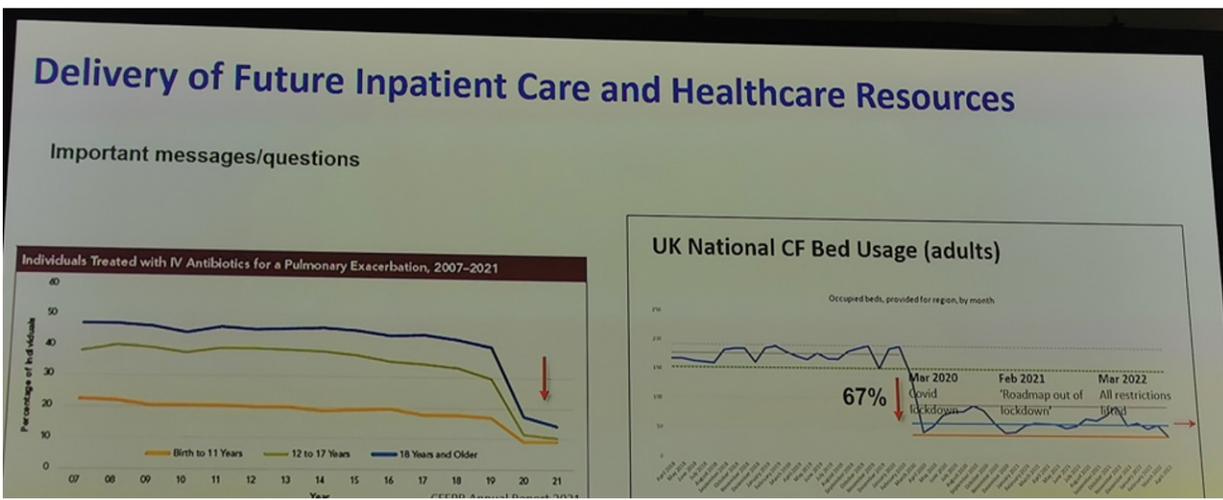


Mediana della sopravvivenza predetta:
UK: 53,3 anni
USA: 53,1 anni

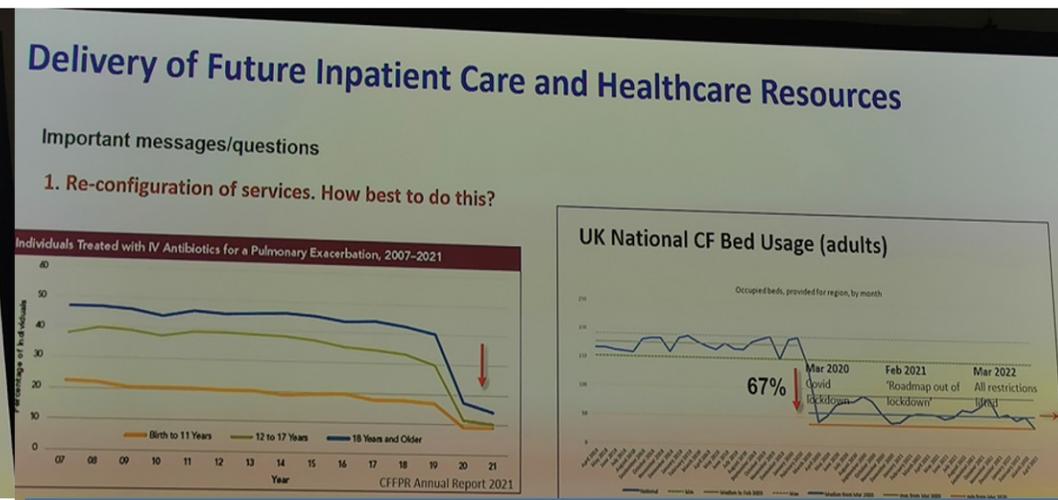


UK, 2017-2030: adult population growth by 28% to 38% dependent on mortality rates (up to 2,354 more pwCF)

Necessità di rimodulare l'assistenza per i ricoveri e le risorse



Utilizzo dei letti per ricovero: ↓67% dal 2020 al 2022 quindi necessità di cambiamento nell'assistenza nei prossimi anni



2. Rimodulare l'assistenza ma mantenere i team perché la malattia grave ancora esiste
 Rimodulare l'assistenza ambulatoriale: pediatria vs adulti, mild vs gravi

Assistenza al paziente ambulatoriale

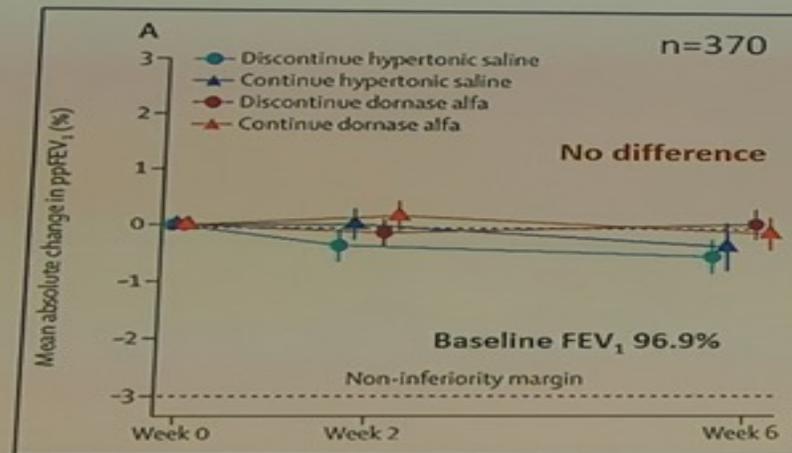
Delivery of Future Outpatient Care

Important messages/questions

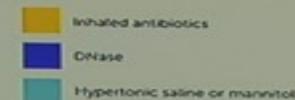
- Burden of treatment/polypharmacy

CF adults: treatment time	# of minutes needed to complete therapy	
	Mean	SD
Total	108	58
Nebulized	41	31
Oral	9	8
Airway clearance	29	27
Exercise	29	23

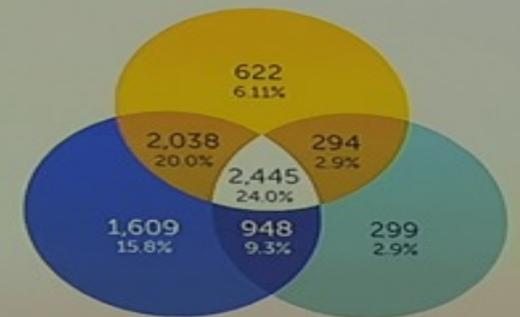
Sawicki JCF 2009



Mayer-Hamblett et al. Lancet Respir Med 2022



No inhaled therapy:
1920 (18.9%)



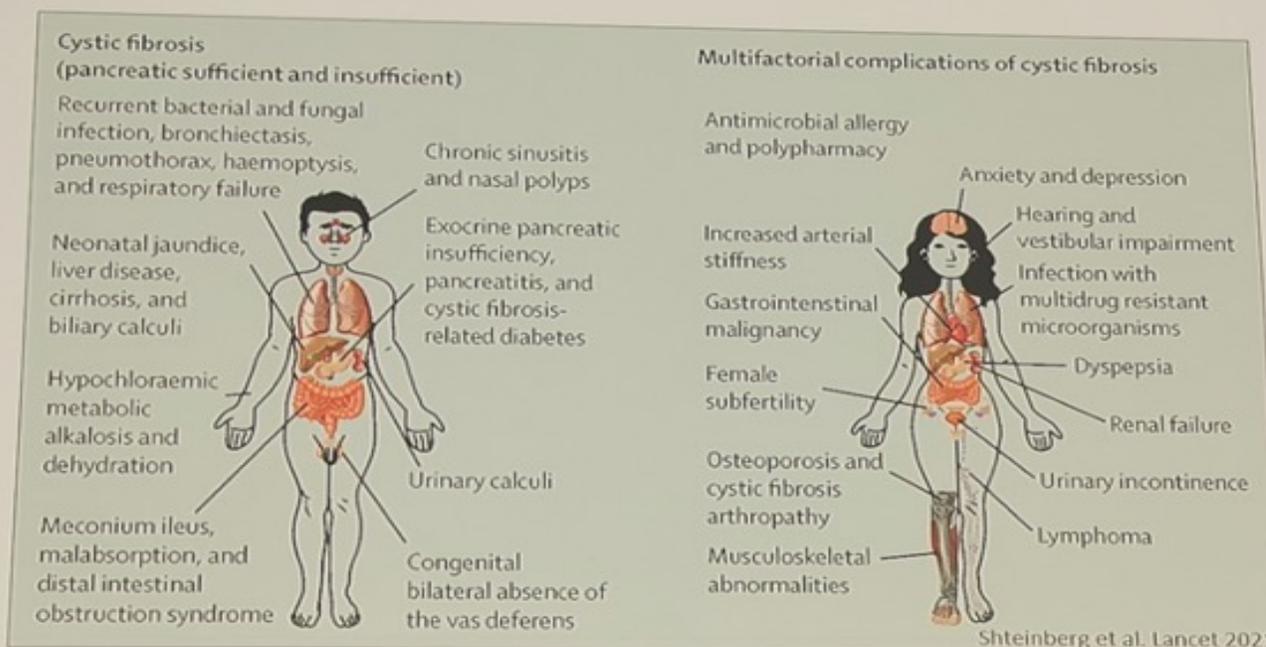
UK CF Registry Annual Report 2021

Nello studio a 6 settimane nessuna differenza in FEV₁ tra pazienti in terapia aerosolica (ipertonica / Dornase alfa) e senza terapia aerosolica
 Ma a lungo termine e nei pz gravi??

Come sarà la futura persona affetta da FC?

Il paziente FC tra presente e futuro

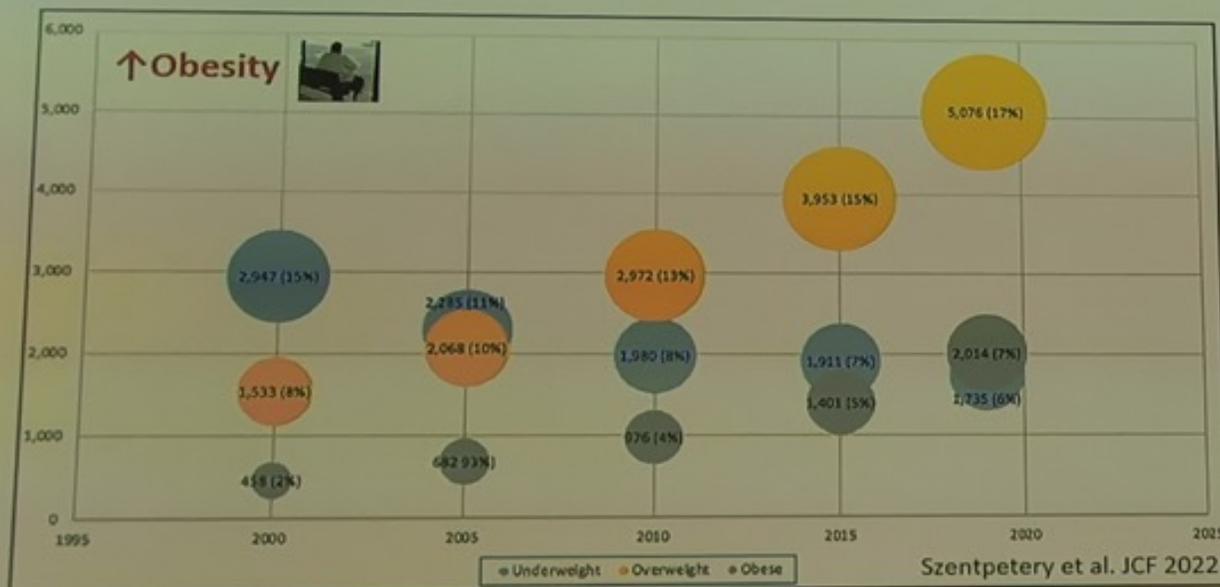
'Traditional' characteristics



Nuove caratteristiche della FC

- Sovrappeso/obesità
- CANCRO
- Epatopatia
- Problemi psicologici
- **Ipertensione**
- **Coronaropatia**
- Gravidanze/Salute genitori
- Effetti non conosciuti dei farmaci

An emerging 'CF metabolic syndrome'?

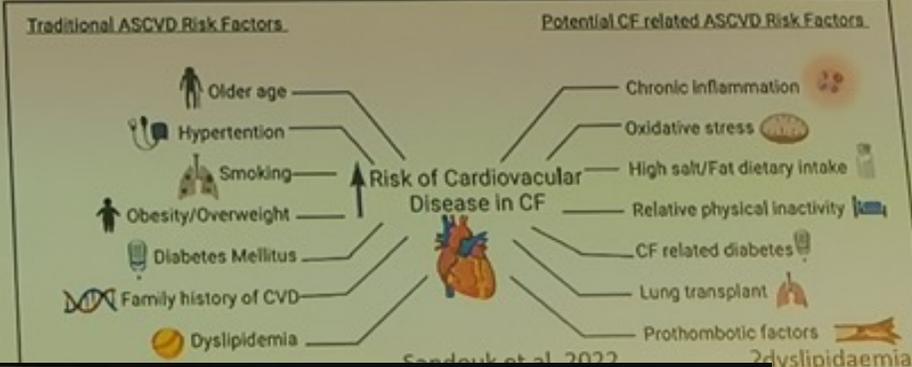


? ↑ Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)

? ↑ BP

Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A case series

Gramegna et al. JCF 2022



Attenzione rischio sindrome metabolica in pz in Kaftrio: ↑ **PRESSIONE ARTERIOSA**,
 ↑ **MALATTIE CARDIOVASCOLARI**