



13° FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA

Aggiornamenti dagli ultimi congressi scientifici internazionali
NACFC – North American Cystic Fibrosis Conference

Silvia Ranocchiari e Marco Magrì

Responsabili Area di Interesse Ricerca e Rapporti con l'Europa





Perché siamo qui oggi:

- La fibrosi cistica sta vivendo una trasformazione storica: nuove terapie, nuove sfide, nuove speranze.
- Abbiamo seguito il congresso americano NACFC 2025, dove si definisce il futuro della ricerca e della cura.

Oggi vi portiamo le novità più importanti, con l'augurio di spiegarle in modo chiaro e con uno sguardo concreto su cosa cambia per noi, pazienti e famiglie.



Cosa troverete in questa presentazione

Un viaggio attraverso le tre plenarie principali del congresso:

- Le rivoluzioni terapeutiche e i farmaci in arrivo.
- Le nuove sfide dell'invecchiamento e delle complicanze.
- L'impegno globale per portare cure e speranza a tutti, ovunque.

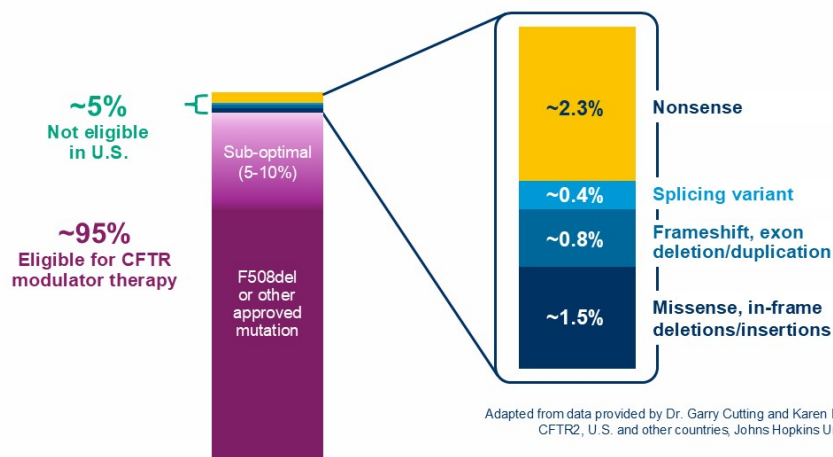
Per ogni tema, mostreremo i dati, le prospettive e i messaggi chiave, con riferimenti diretti alle slide originali americane.

Sei anni di terapia con i modulatori altamente efficace e oltre: riflessioni sul passato e sguardo al futuro



Important Work to Do

10-15% of people with CF in the U.S., with greater numbers in other countries, cannot benefit from modulators



La rivoluzione dei modulatori nella Fibrosi Cistica:

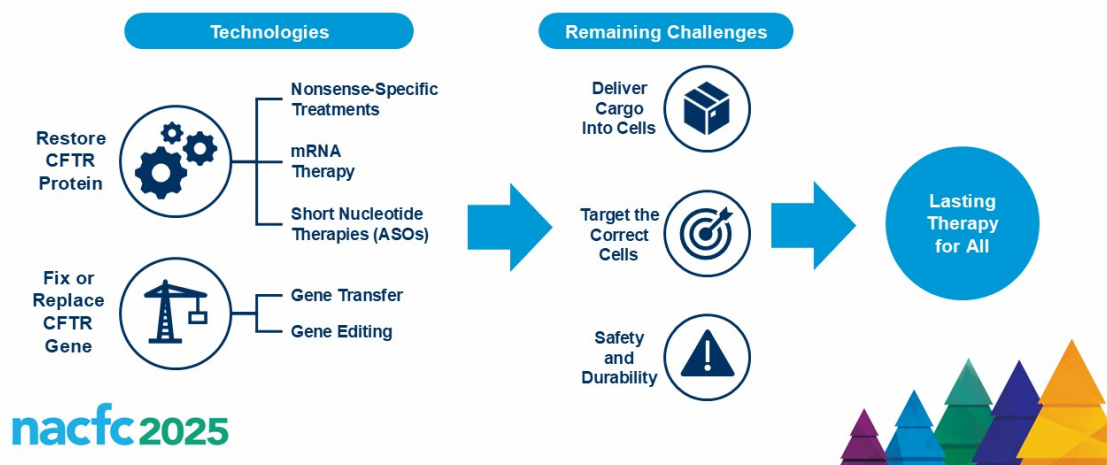
- Prima del 2012 nessun paziente aveva una terapia mirata alla causa molecolare della FC; oggi il 95% può accedere ai modulatori (Trikafta/ETI, Alyftrek)
- Miglioramenti significativi in funzione polmonare, riduzione delle riacutizzazioni e qualità di vita.

Chi resta escluso e le nuove strategie

- Circa il 5-10% dei pazienti (in USA) non può ancora beneficiare dei modulatori per mutazioni rare o “nonsense”.
- La ricerca si concentra su: terapia genica, editing genetico, mRNA, ASO, nuove molecole per ampliare la platea di pazienti trattabili.

Sei anni di terapia con i modulatori altamente efficace e oltre: riflessioni sul passato e sguardo al futuro

Progress in Correcting CFTR in Lab, But Delivery Hurdles Remain



Espansione delle indicazioni e accesso globale:

- Nuovi studi dimostrano che molte varianti rare rispondono ai modulatori.
- Programmi di accesso compassionevole e trial clinici in Europa e USA per estendere le terapie anche a chi ha mutazioni non classiche.
- Disparità di accesso a livello mondiale: la CF Foundation investe in trial e programmi per portare le terapie ovunque.



Importanti investimenti nella Ricerca



CF Foundation Invests an Additional \$3 Million in ReCode Therapeutics to test mRNA Therapy



Cystic Fibrosis Foundation Commits Up to an Additional \$24 Million for Prime Medicine to Develop Gene Editing Therapy



CF Foundation Invests Up to €6.5 Million in SNIPR Biome to Develop Engineered Phage Therapy

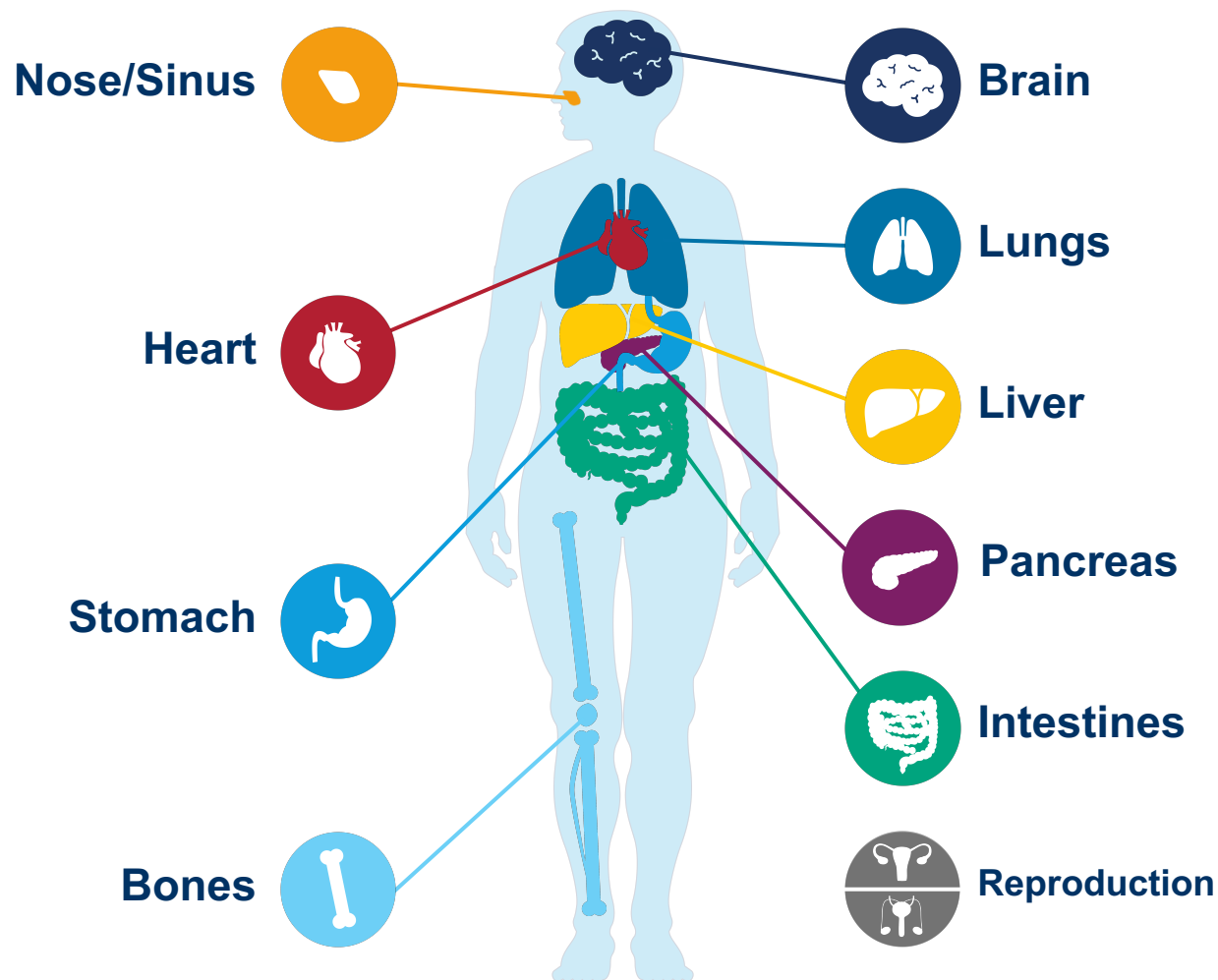


CF Foundation Invests Up to \$2.3 Million in Owlstone Medical to Develop Test for Lung Infections



CF Foundation Is Investing Up to \$11 Million to Support Ongoing 4DMT Gene Therapy Trial





Impatto sistemico delle terapie

Effetti sui diversi organi

I modulatori CFTR migliorano la funzione di più organi, ma con limiti soprattutto nel pancreas esocrino di adolescenti e adulti.

Monitoraggio epatico e sicurezza

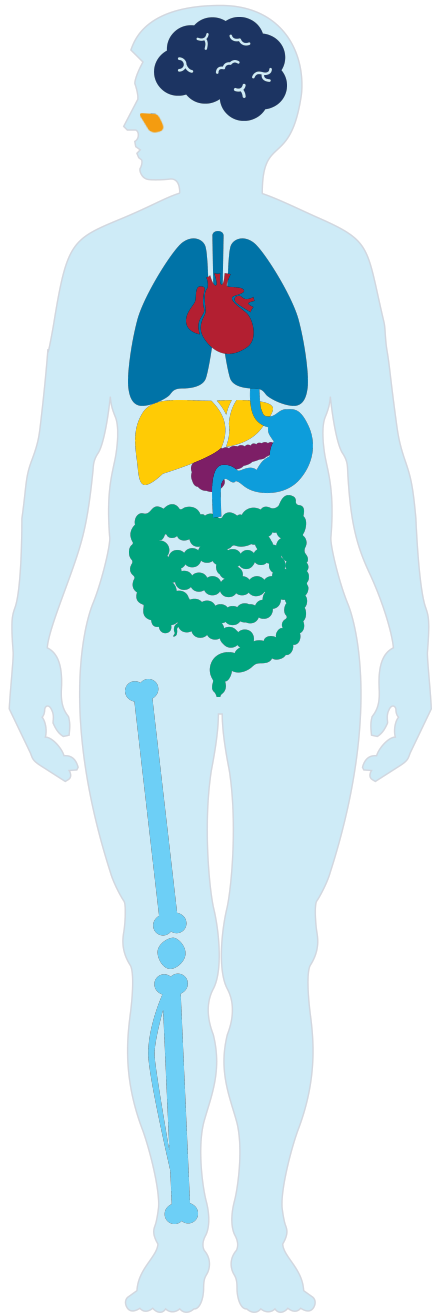
È essenziale vigilare sui livelli di transaminasi e monitorare il rischio di danno epatico indotto da farmaci durante la terapia.

Impatto sul metabolismo e diabete

Gli effetti dei modulatori sul metabolismo e sul diabete correlato alla CF sono modesti, richiedendo un costante follow-up clinico.

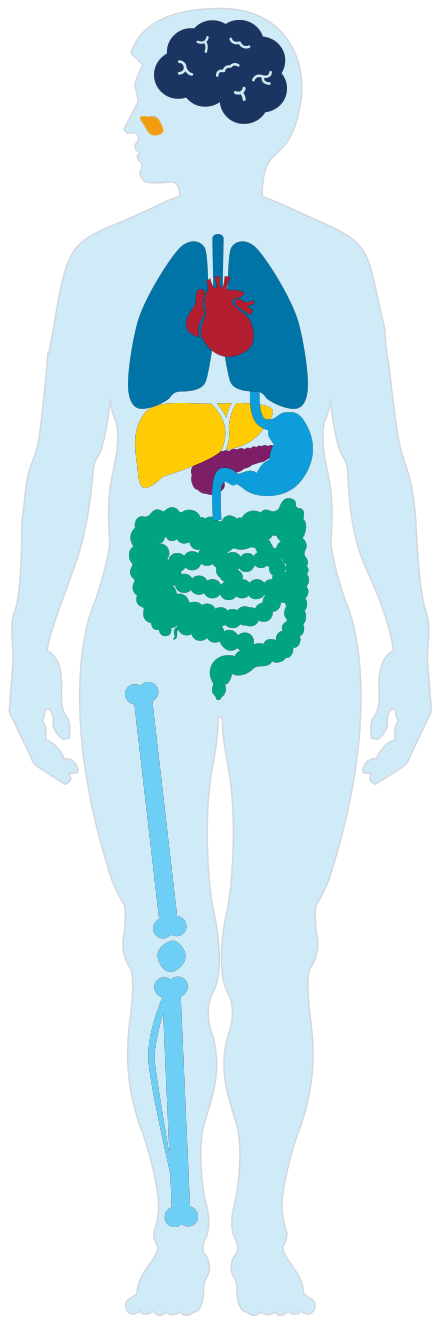
Salute mentale e strategie personalizzate

La salute mentale necessita di attenzione attiva con monitoraggio e dosaggi personalizzati per gestire effetti collaterali psicologici.



Benefici su polmone: oltre il trial

- Correlazione tra ripristino CFTR (cloruro sudorale, trasporto di cloruro) e miglioramento clinico (ppFEV₁).
- Indici sensibili mostrano benefici (LCI, imaging: riduzione muco/air trapping/ispessimento parietale).
- Diminuzione carica di Pseudomonas e Mico Batteri non Turbecolari NTM, anche se l'eradicazione non è universale.



Altri organi e sicurezza: progressi e cautele

- Pancreas esocrino: recupero limitato in adolescenti/adulti; segnali più promettenti con inizio precoce.
- Fegato: possibili benefici su progressione CFLD malattia del fegato FC; necessaria vigilanza su transaminasi e rari casi di DILI danno epatico correlato ai farmaci.
- Metabolismo/diabete: impatti modesti; necessità di follow-up.
- Salute mentale: monitoraggio attivo e strategie di dosaggio personalizzate nei casi selezionati.

Future Directions in Fetal Therapy



Reproduction



- **P**Renatal **M**odulator **T**reatment to **P**revent CF **C**omplica**T**ions (PROTECT)
- Embryologists, geneticists, FDA representative, CF researchers and clinicians

Awareness and
Understanding

Standardize Processes
for Maternal Fetal and
Newborn Monitoring

Future Clinical Trial
Considerations and
Design

See Symposium 12

Real-World Fetal Therapy

MODUL-CF Trial



Reproduction

12 PREGNANCIES

Human Fetus With Modulator Eligible CF

Meconium ileus
resolved in 6 of 8



Normal Pregnancy
and Birth in 4

ETI provided at 28-36 Weeks

No abnormal liver tests
or cataracts

Did not prevent
pancreatic insufficiency or
male infertility



Plenaria nr. 1

Nuove frontiere: terapia precoce e in gravidanza

- Studi su uso dei modulatori in età pediatrica e persino in gravidanza per prevenire danni d'organo fin dalla nascita.
- Dati promettenti da modelli animali e primi casi umani.

Therapeutic Approaches Under Investigation

- Small molecule-mediated readthrough
- Readthrough with engineered tRNAs
- snoRNA-mediated pseudouridylation readthrough



Oltre CFTR: bronchiectasie, muco e infiammazione e nuovi approcci terapeutici per le **NOSENSE**

Persistenza della bronchiectasia

La bronchiectasia può manifestarsi anche in pazienti trattati con modulatori CFTR, evidenziando sfide cliniche persistenti.

Ciclo di infezione e infiammazione

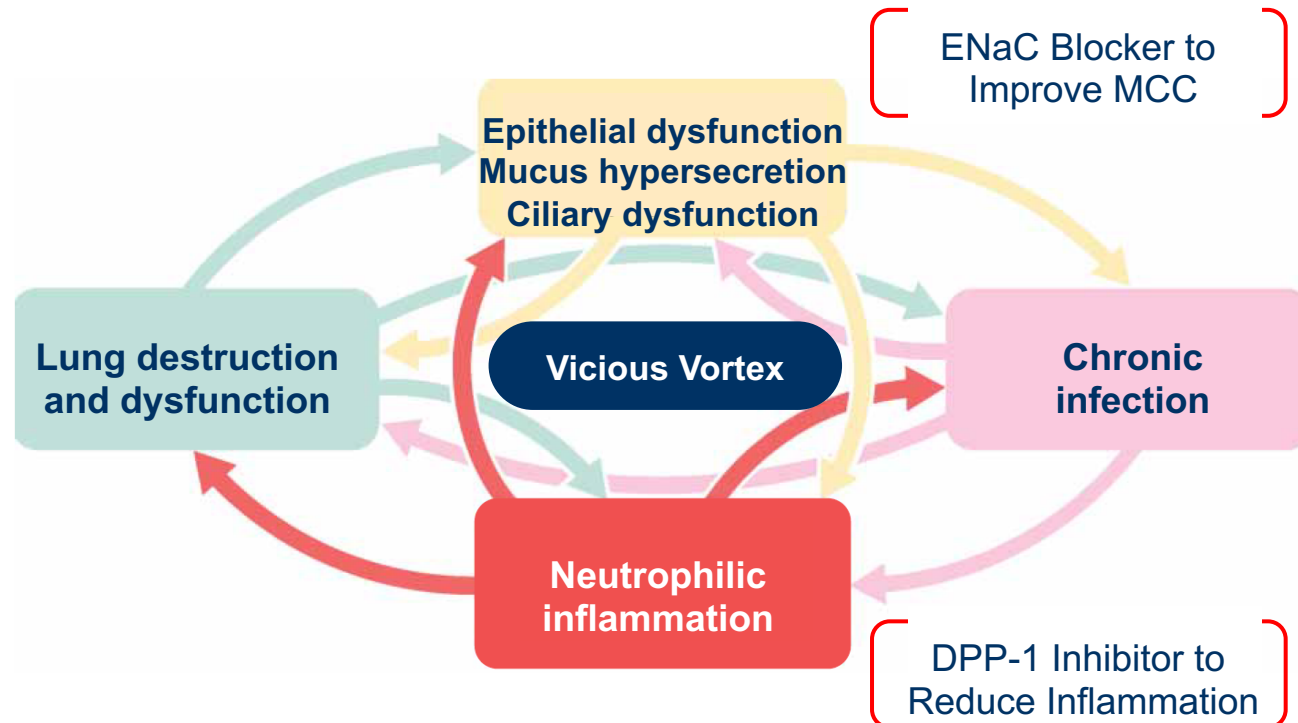
Il "vicious vortex" rappresenta un ciclo continuo di infezione, infiammazione e danno tissutale nella fibrosi cistica.

Nuove strategie terapeutiche

Sviluppo di bloccanti ENaC inalatori e inibitori della DPP-1 per migliorare la clearance mucociliare e contenere l'infiammazione.

Strategie molecolari innovative

Il 'translational readthrough' permette la sintesi di proteine funzionali anche con mutazioni genetiche nonsense.





Finestre precoci e bisogni non soddisfatti

Finestre terapeutiche precoci

L'intervento terapeutico perinatale o prenatale potrebbe prevenire le complicanze della fibrosi cistica.

Bisogni non soddisfatti

Serve ampliare l'accesso ai trattamenti e coprire mutazioni e pazienti non eleggibili ai modulatori CFTR.

Priorità future della ricerca

Valutare durabilità, sicurezza e impatto sugli organi per migliorare la cura della fibrosi cistica.



“La nostra missione non è solo aggiungere anni alla vita, ma dare significato agli anni !”

Francis Collins

Plenaria nr. 1



Conclusioni

- La terapia modulatoria altamente efficace, introdotta nel 2019, ha trasformato la fibrosi cistica e, grazie alle recenti estensioni dell'indicazione terapeutica, è ora disponibile per fino al 95% (in USA) delle persone affette da questa malattia.
- Il trattamento viene somministrato a pazienti sempre più giovani, compreso il potenziale uso in utero.
- Stiamo aumentando la nostra comprensione degli effetti positivi a lungo termine, ma anche dei limiti della terapia attuale.
- Sono in corso ricerche promettenti per ripristinare la funzione del CFTR in tutte le persone affette da FC, con l'obiettivo di raggiungere livelli salutaris per ottenere benefici ottimali.
- Poiché la bronchiectasia persiste quando il CFTR viene ripristinato, le nuove terapie che affrontano la disfunzione mucociliare, l'infiammazione delle vie aeree e l'infezione rimangono importanti e possono fornire benefici anche alle persone affette senza bronchiectasie.

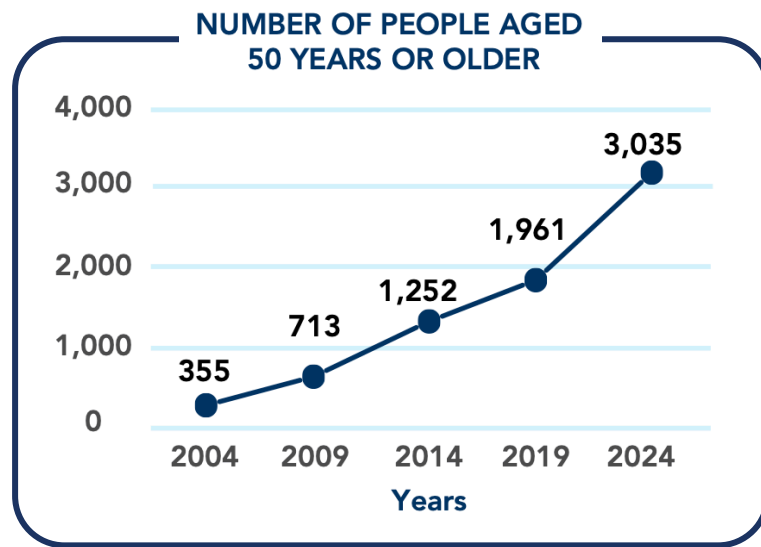


Evolving With the Times: Rimanere agili con una popolazione con fibrosi cistica più diversificata e longeva

Descrivere le mutevoli esigenze di salute delle persone affette da FC con l'avanzare dell'età e l'impatto sui vari sistemi corporei oltre ai polmoni.

Discutere l'importanza di uno stile di vita attivo e il ruolo dell'esercizio fisico, dello sviluppo muscolare, della salute delle ossa e della prevenzione delle malattie per promuovere un invecchiamento sano.

Identificare approcci personalizzati e proattivi all'invecchiamento con FC, tra cui misure preventive, screening regolari e approcci collaborativi per migliorare i risultati sanitari e la qualità della vita



Plenaria nr. 2



PERCHÉ OGGI ABBIAMO PIÙ ADULTI CON CF

- Il successo della cura pediatrica (nutrizione precoce, eradicazione della *Pseudomonas*, mucolitici, attività fisica, modulatori precoci) ha aumentato la sopravvivenza.
- I programmi per adulti sono cresciuti e ora la popolazione adulta supera quella pediatrica nei registri.
- Serve un modello di cura che accompagni il ciclo di vita, inclusa la transizione strutturata.



Newborn Screening
—
Dr. Phil Farrell



Early Intervention With Nutrition



Early Identification and Eradication of *Pseudomonas*



Early Intervention With Mucolytics and Physical Activity

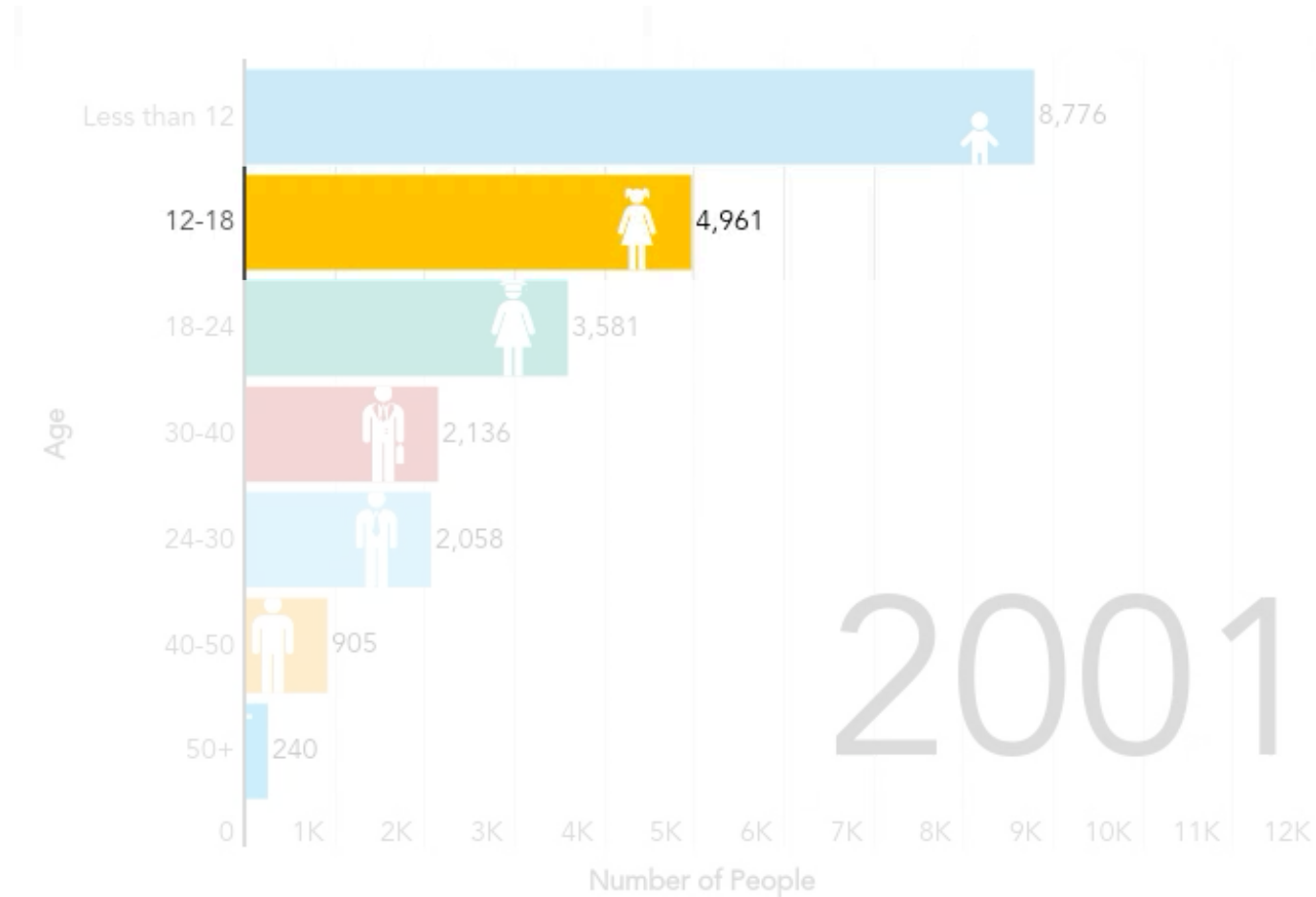


Starting Modulators Early

Number of People With CF by Age Since 2001



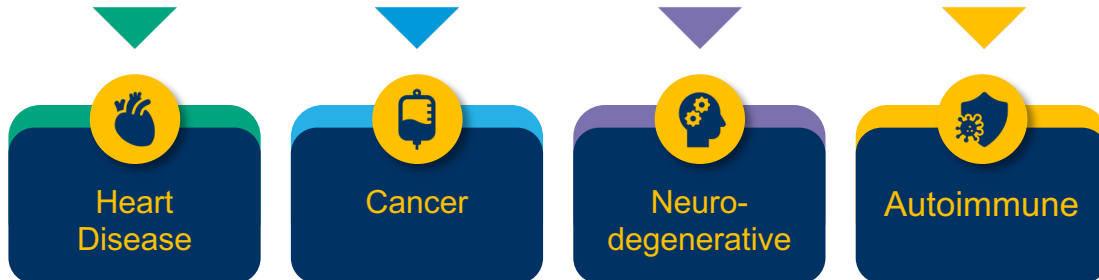
Plenaria nr. 2



Accelerated Aging Is Due to Inflammation and Our Dysregulated Immune System

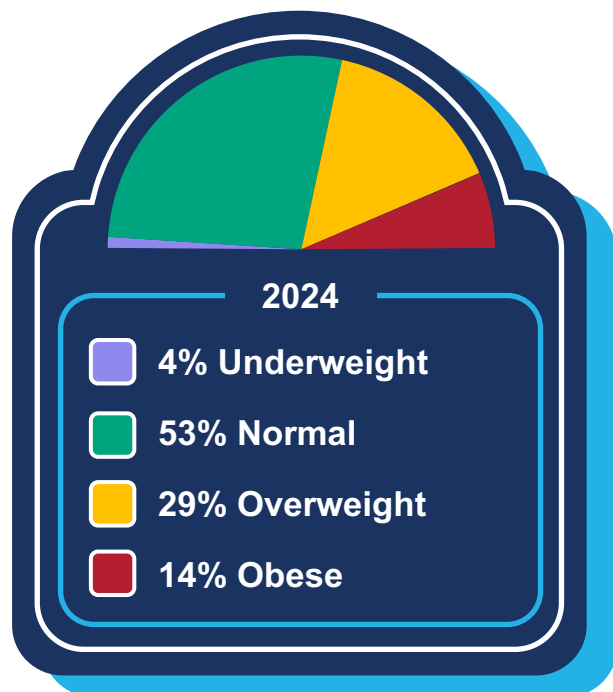
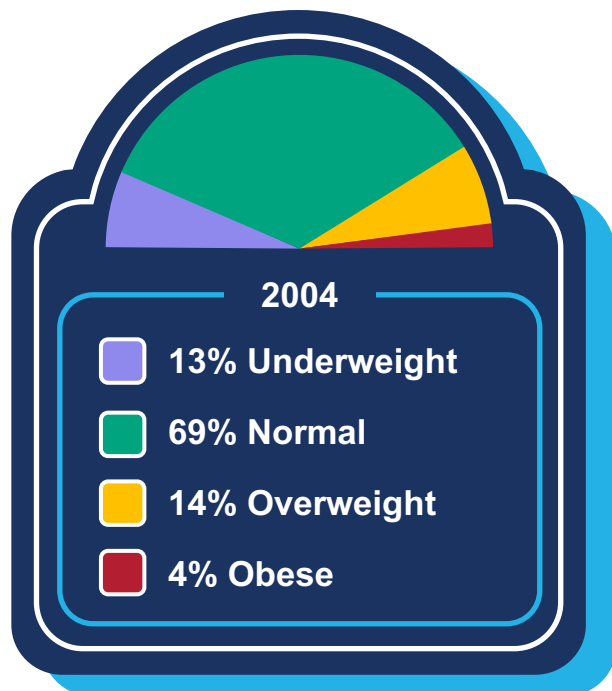
Inflammation and Immunity

This is our target—to slow aging-related complications!



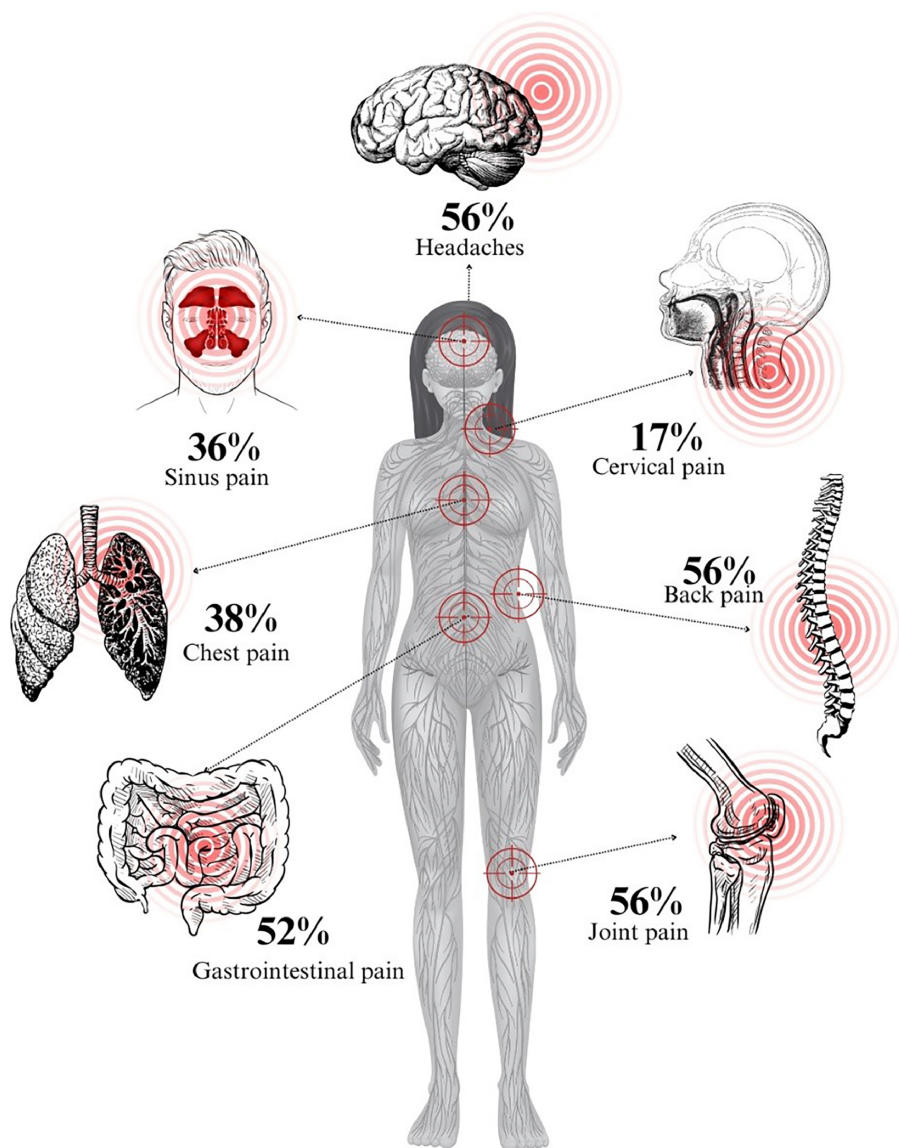
Invecchiamento accelerato e ruolo dell'infiammazione

- Evidenze di “accelerated aging” nella CF: senescenza cellulare, disfunzione mitocondriale, alterata comunicazione cellulare, instabilità genomica.
- Telomeri: l’infiammazione cronica può accelerare l’accorciamento; livelli adeguati di vitamina D si associano a telomeri più lunghi.
- Target: rallentare le complicanze correlate all’età intervenendo su infiammazione e stili di vita.



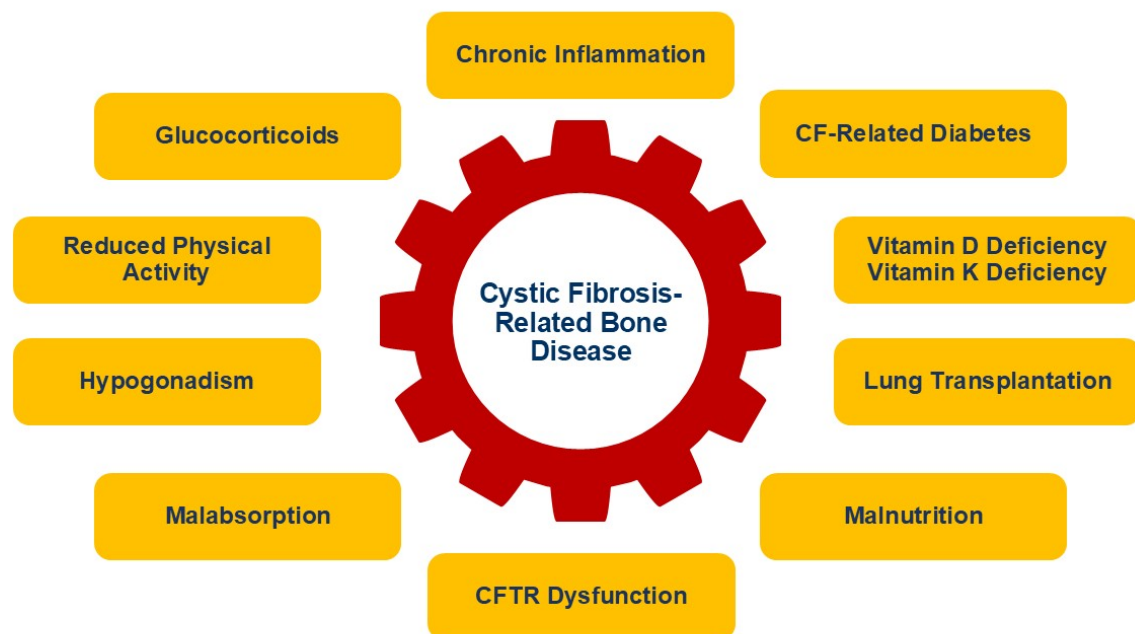
APPARATO CARDIOVASCOLARE: NUOVI RISCHI DA CONSIDERARE

- Nella popolazione con CF adulta: maggiore rischio di eventi cardiovascolari e comparsa più precoce rispetto ai non-CF.
- I modulatori CFTR possono migliorare alcuni fattori di rischio (pressione, lipidi), ma è necessaria prevenzione attiva.
- Messaggi chiave: valutazioni periodiche, proteggere la “macchina” (polmoni e cuore), intervenire anche quando il sintomo non è visibile.



Dolore: prevalenza, ascolto e gestione

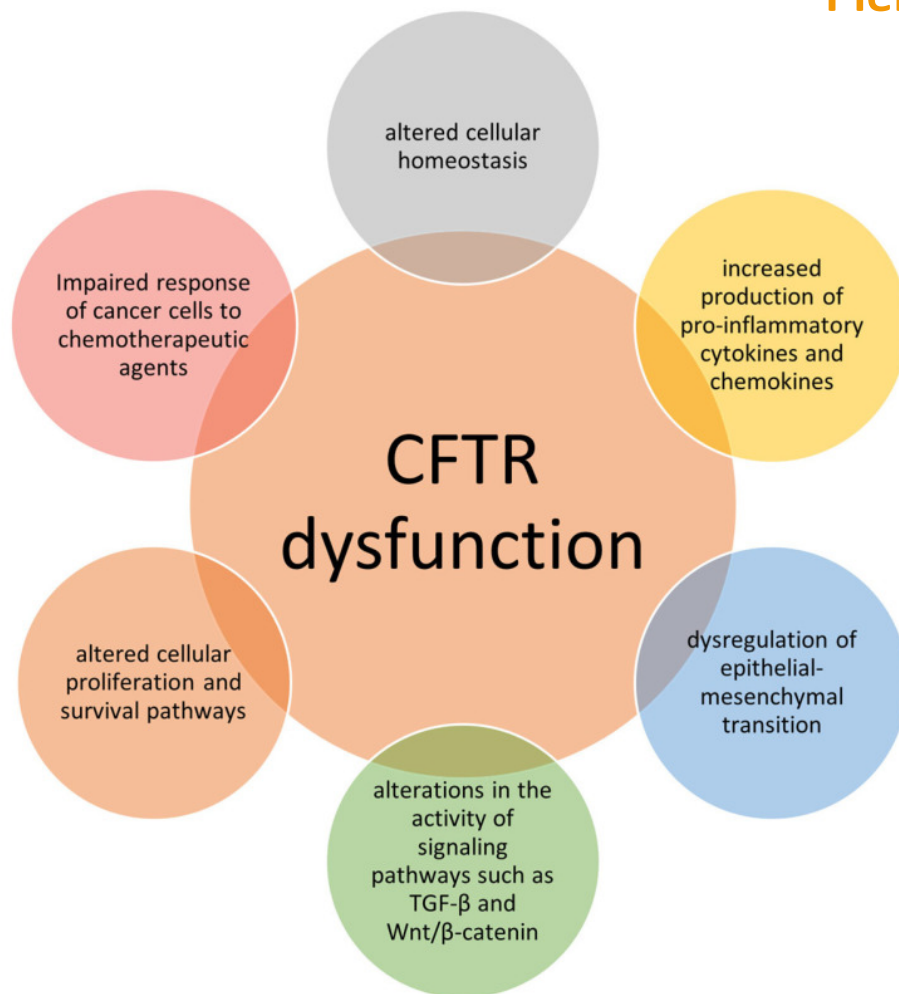
- Il dolore cronico/ricorrente è frequente e non è solo “dolore polmonare”.
- Importanza di credere e ascoltare le persone con CF; partnership tra team CF e specialisti del dolore/palliativisti.
- Opzioni: approcci farmacologici graduati (sistemici, topici, iniezioni, terapie emergenti) e non-farmacologici (riabilitazione, tecniche mente-corpo, educazione).



Haroon, et al. Endocrine Practice. 2025.

Muscoloscheletrico e osso: mantenere la “macchina”

- Malattia ossea correlata alla CF: multifattoriale (infiammazione, malassorbimento, steroidi, ipogonadismo, inattività).
- Screening: DXA MOC, FRAX, VFA, composizione corporea; esercizio per la salute ossea e muscolare a ogni età.
- Terapie: nutrizione, vitamina D/calcio, farmaci specifici secondo linee guida; attenzione alla postura e alla prevenzione precoce.



Parisi GF, et al. Cancers (Basel). 2023.
Domokos B, et al. Thorax. 2014.

Rischio di Cancro nella Fibrosi Cistica

- Le persone con fibrosi cistica (CF) sviluppano alcuni tipi di cancro anni prima rispetto alla popolazione generale.
- L'infiammazione cronica e la disfunzione del gene CFTR aumentano il rischio, soprattutto nei tessuti dove l'infiammazione è più presente.
- Tumori più frequenti: colon-retto, mammella, tiroide, melanoma, ovaio, cervello.
- Dopo trapianto, il rischio aumenta ulteriormente per effetto dell'immunosoppressione.
- La raccomandazione è di eseguire screening oncologici anticipati e regolari (es. colonscopia dai 40 anni, o dai 30 se trapiantati).
- Il CFTR agisce come gene oncosoppressore: la sua disfunzione favorisce processi come l'epithelial-mesenchymal transition (EMT), che facilita la progressione tumorale.

Causes of Hormone Deficiency

- Chronic infections
- Systemic inflammation
- Frequent glucocorticoid use
- Poor nutritional status
- Role of CFTR dysfunction
- Growing older

Consider Risk Factors

- Venous thromboembolic disease or blood clots
- Heart disease
- Liver and biliary disease
- Breast cancer
- Prostate cancer

Plenaria nr. 2



Ormoni e salute riproduttiva

- Uomini: ipogonadismo più frequente; valutare testosterone e trattare selettivamente.
- Donne: perimenopausa/menopausa con sintomi sistemici; screening e counselling, considerare terapie ormonali quando indicate.
- Risorsa: collaborazioni multidisciplinari (endocrinologia, ginecologia/andrologia) e programmi educativi dedicati.

Messaggi finali

- La popolazione adulta con CF cresce: servono percorsi integrati lungo tutto l'arco di vita.
- Invecchiamento accelerato e infiammazione richiedono prevenzione, stili di vita e terapie mirate.
- Gestire dolore, apparato cardiovascolare, osso e ormoni con team multidisciplinari.

*"La questione per me è, sai, a 77 anni, stiamo avendo a che fare con la Fibrosi Cistica, stiamo avendo a che fare con l'età, stiamo avendo a che fare con entrambe, oppure **la FC peggiora il processo di invecchiamento** a causa di altre cose che stanno succedendo nel mio corpo che, sai, sono magari legate all'età?"*



**Finchè non sarà fatto per tutti:
Affrontare le disparità sanitarie e
trasformare il panorama internazionale
dell'assistenza per la Fibrosi Cistica**

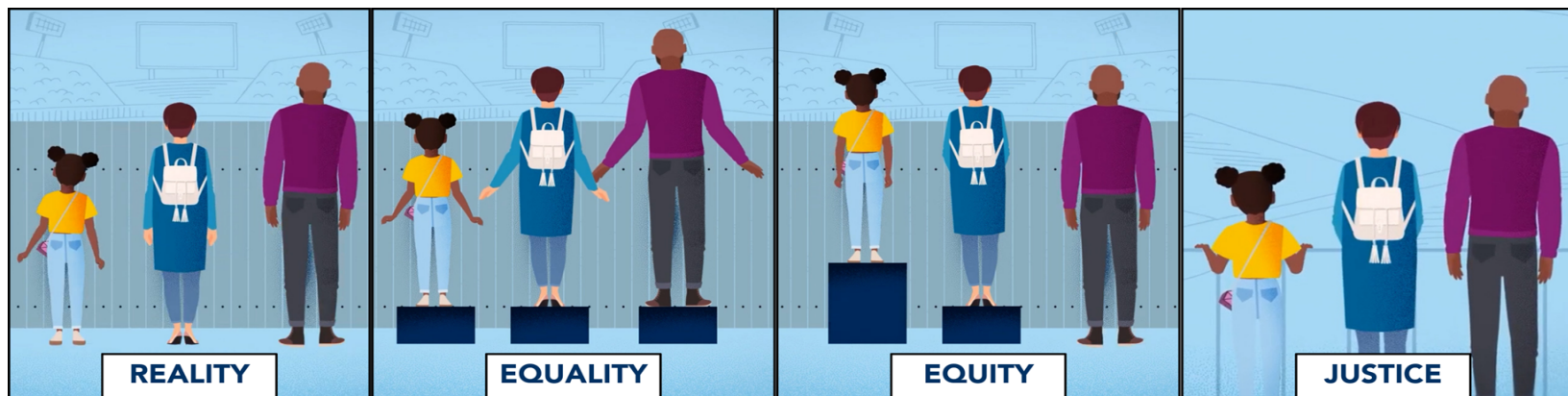
- Negli ultimi anni le terapie per la fibrosi cistica (CF) hanno trasformato la prospettiva di vita dei pazienti.
- Tuttavia, i progressi non hanno raggiunto tutti in modo equo.
- Obiettivo: garantire che ogni persona con CF, ovunque nel mondo, possa accedere a diagnosi e cure di alta qualità.

Disparità nella cura

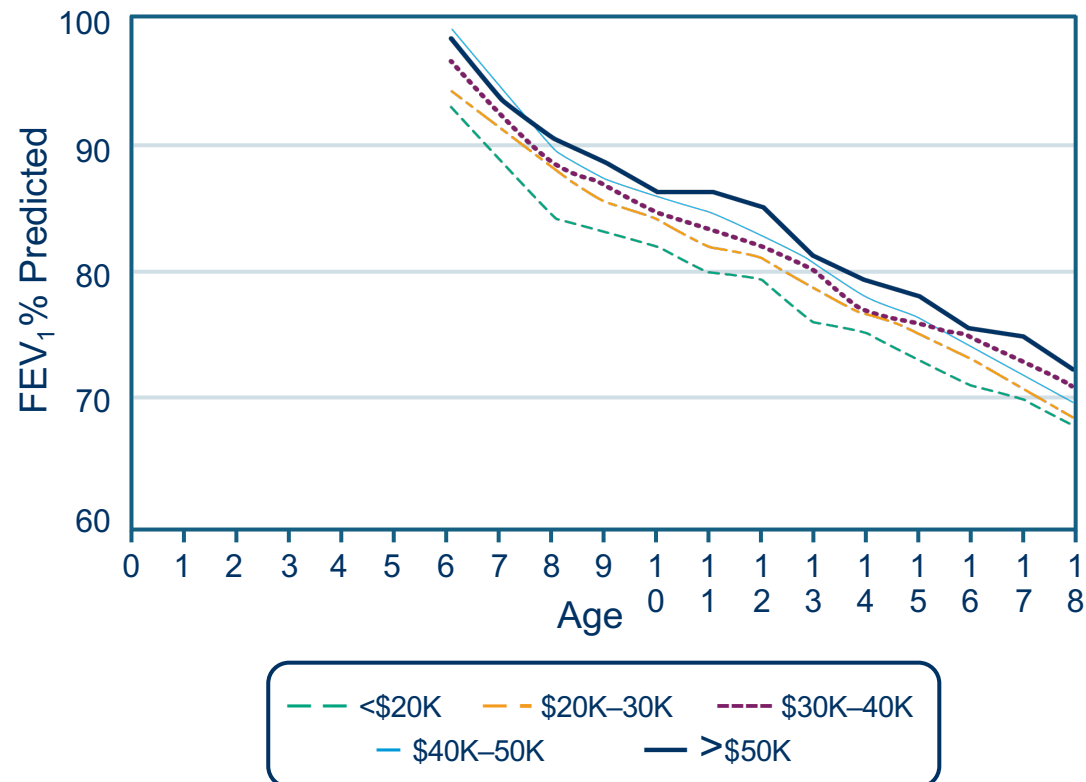
Le differenze negli esiti clinici derivano da una combinazione di fattori:

- Biologici – variabilità genetica e accesso limitato ai test.
- Socioeconomici – reddito, istruzione, assicurazione sanitaria.
- Sistemici – infrastrutture sanitarie e competenze mediche non uniformi.

Il risultato: maggiore morbidità e mortalità nei gruppi più vulnerabili.

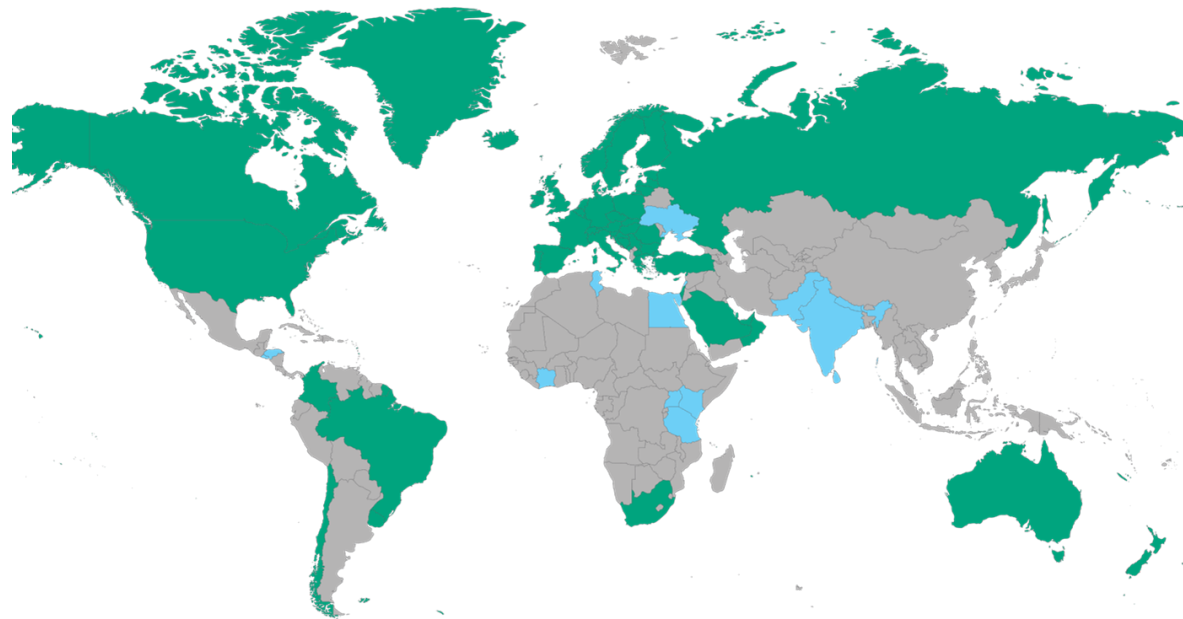


Le radici delle disuguaglianze



- La razza non ha base biologica ma sociale e politica.
- Le categorie razziali influenzano ancora diagnosi, accesso alle cure e fiducia nel sistema sanitario.
- A ciò si aggiungono gli effetti di povertà, accesso diseguale ai servizi e discriminazioni storiche.

Accesso alle terapie



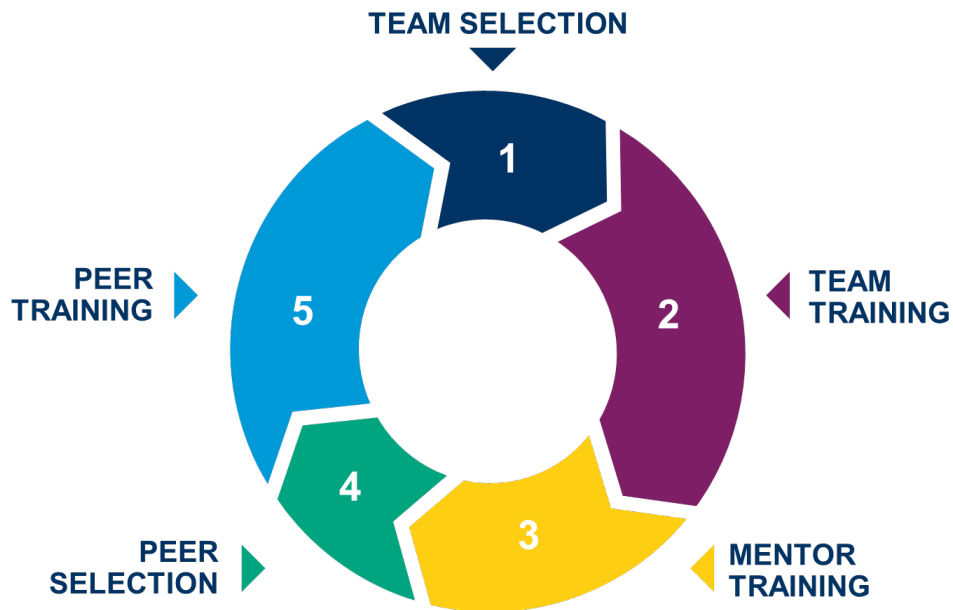
- Paesi con accesso ai modulatori (Aprile 2025)
- Paesi inclusi nel programma di donazione Vertex (Marzo 2025)
- Paesi senza alcun accesso ai modulatori

Le terapie modulatorie CFTR hanno rivoluzionato la cura, ma non sono distribuite equamente.

- Nei Paesi a basso reddito l'accesso è minimo o inesistente.
- Le differenze genetiche rendono molti pazienti non eleggibili ai trattamenti più efficaci.

Serve un impegno globale per garantire equità terapeutica.

Il modello Train-the-Trainer (TTT)



Un programma che forma team locali affinché diventino essi stessi formatori.

Obiettivi:

- Creare capacità clinica sostenibile.
- Diffondere competenze anche in contesti con risorse limitate.
- Rafforzare la collaborazione internazionale.

Il modello moltiplica competenze e favorisce autonomia locale.

Risultati del programma TTT

Paesi Partecipanti: Cile e Argentina



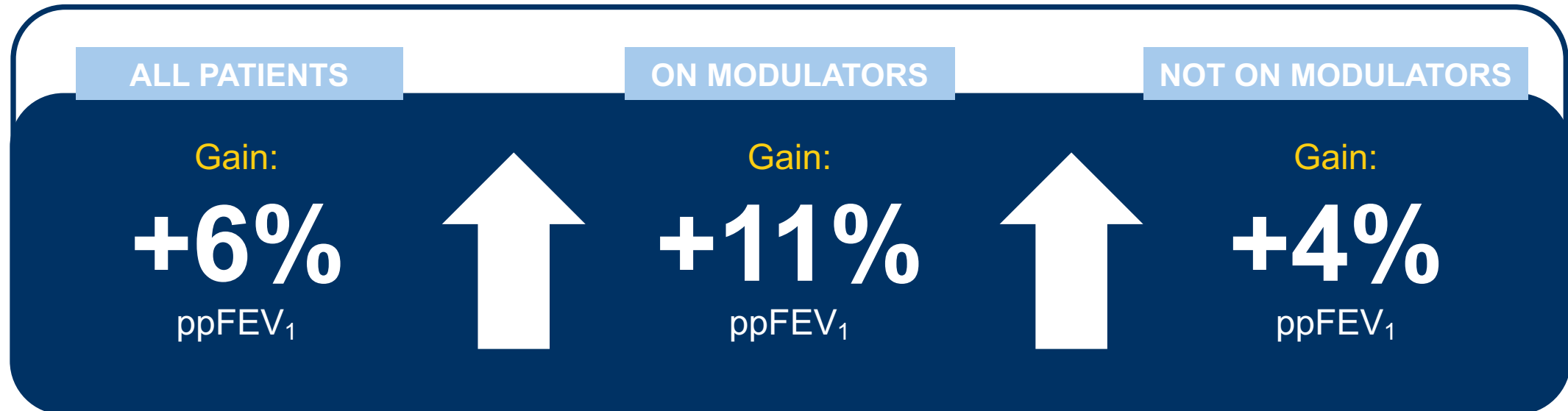
Il modello ha dimostrato di essere efficace e scalabile:

- +11% funzionalità polmonare (ppFEV1)
- +30% miglioramento nutrizionale (BMI%)
- -70% ricoveri ospedalieri
- -75% riacutizzazioni polmonari

Ha inoltre rafforzato coesione dei team e fiducia tra medici e pazienti.

Centro FC di Buenos Aires

LUNG FUNCTION



Sfide e prospettive future

Messico

Giordania

Equador

Perù

Etiopia

Egitto

Tunisia

Azerbaijan

India

Turchia

Bangladesh

Nonostante i progressi, permangono sfide importanti:

- Risorse limitate e carenza di personale.
- Supporto istituzionale insufficiente.
- Isolamento dei team e mancanza di reti strutturate.

Le priorità future includono l'espansione del mentoring, la condivisione transnazionale e il consolidamento delle reti di apprendimento.



Do the best you can
until you know better.
Then when you know better,
DO BETTER.

Maya Angelou

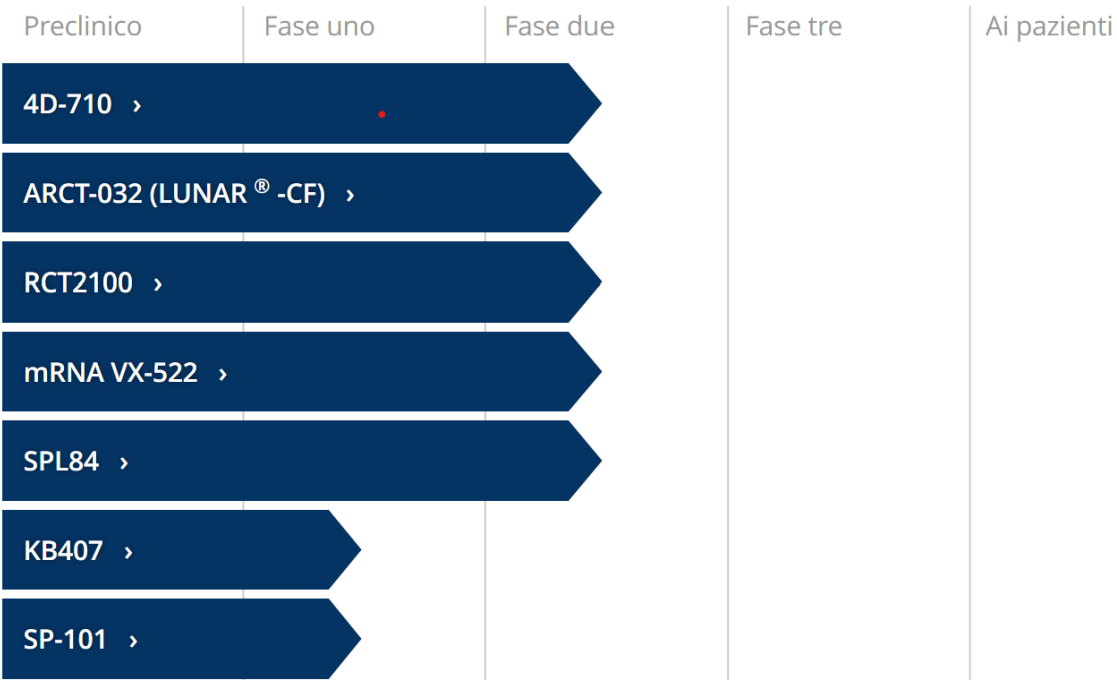
Until it's done for everyone !

Pipeline di Ricerca della CFF



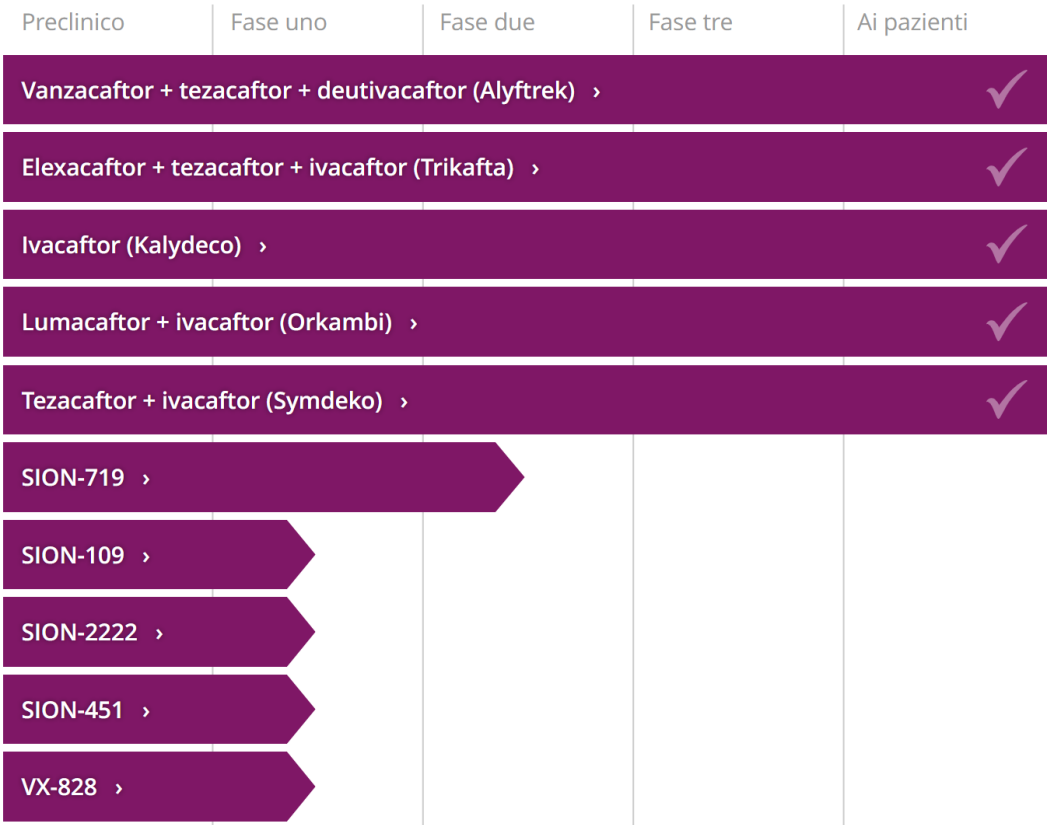
Terapia genetica

Terapia genica, terapia dell'RNA, editing genetico e oligonucleotidi antisenso (ASO)



Ripristinare la proteina CFTR

Modulatori e terapie di lettura senza senso



Collaborazione Strategica ECFS e CF Europe: Obiettivi e Struttura



Milano, Giugno 2025

Migliorare la qualità della vita dei pazienti con FC attraverso l'eccellenza in ricerca, educazione e assistenza.

Consiglio Congiunto Europeo (ESCC): Istituzione di un organo comune per la guida strategica (riunioni minime annuali).

Partecipazione Incrociata: Diritto a nominare osservatori (non votanti) nei Consigli di Amministrazione e nei Gruppi di Lavoro.

Impegno per la **trasparenza**, l'**indipendenza reciproca** e il riconoscimento della **complementarietà dei ruoli**.

La Dichiarazione incoraggia l'estensione della collaborazione anche a **livello nazionale e locale**.

Grazie a tutti !
Silvia e Marco

