

Una campagna sulla più diffusa delle malattie genetiche attraverso la rete delle farmacie, con il supporto di una fondazione e di un'azienda. L'occasione giusta per fare il punto su ricerca e terapie

DI ADELE IMPERIALE

Uniti contro la fibrosi cistica

La fibrosi cistica merita un occhio di riguardo». Con questo slogan è stata presentata a Roma la campagna di raccolta fondi promossa dalla Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica. La campagna di sensibilizzazione è partita a luglio e ha visto coinvolti Federfarma con 16.000 farmacie in tutta Italia. L'azienda Angelini, da parte sua, ha messo in commercio una nuova linea di occhiali "CorpO-Otto" per la presbiopia disegnata in esclusiva da Marta e Matteo Marzotto. Per ogni paio di occhiali acquistati in farmacia un euro sarà devoluto alla fondazione per sostenere la ricerca.

La presentazione dell'evento si è tenuta nella prestigiosa sede del Nobile Collegio Farmaceutico, a Roma. Nel corso della conferenza Bruno Campione, direttore dell'Ufficio IV per la

Ricerca scientifica e tecnologica del ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, a nome del viceministro Ferruccio Fazio, ha dato notizia dello stanziamento da parte del governo di un milione e 290 mila euro per la ricerca e la prevenzione della fibrosi cistica in Italia. «La valutazione delle iniziative di ricerca a cui riconoscere i fondi avverrà attraverso il vaglio di un collegio di esperti internazionali con il cosiddetto sistema *peer review*, per garantire la più assoluta trasparenza nell'attribuzione dei finanziamenti», ha chiarito Campione.

L'ampliamento delle conoscenze sulla fibrosi cistica e i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni nella gestione e nel trattamento dei pazienti hanno mutato in maniera profonda la prognosi e il decorso della malattia.

Lo straordinario impegno e le risorse

profuse nella ricerca hanno portato a nuovi importanti traguardi.

L'IDEA INIZIALE

«La fondazione è nata dall'esigenza di colmare quanto più possibile il vuoto scientifico e porre concrete basi per una ricerca avanzata, che ottenga progressi in tempi rapidi verso cure possibilmente risolutive» ha ricordato Matteo Marzotto.

La fondazione ha avuto origine infatti, nel 1996, da un'idea di Gianni Masella e dello stesso Marzotto con l'obiettivo di studiare questa patologia così diffusa e pur così sconosciuta. «Il nostro obiettivo», ha spiegato Graziella Borgo, responsabile della divulgazione scientifica, «è quello di arrivare a correggere la malformazione genetica, permettendo ai malati di guarire. La ricerca negli ultimi anni ha fatto passi da gi-



gante. Cinquanta anni fa i bambini che erano affetti da questa malattia non sopravvivevano oltre l'anno. Oggi una buona parte raggiunge l'età adulta in condizioni discrete, seppur a costo di grandi sacrifici in termini di terapie quotidiane e di complicanze insorgenti». Questo è avvenuto anche perché, nel 1989, la ricerca scientifica ha scoperto la causa della fibrosi cistica, individuando sia il gene responsabile sia i meccanismi attraverso cui si manifesta la malattia. Si sono potuti così sperimentare farmaci in laboratorio in grado di correggere tale funzionamento errato. Ma la Fondazione oggi mira a poter sperimentare questi farmaci sui malati, a entrare cioè nella fase di sperimentazione clinica. «Abbiamo motivo di ritenere che ci siano molecole capaci di fornire in un prossimo futuro una terapia per il difetto di base, vale a

dire una cura radicale» ha dichiarato Borgo. «Una molecola della famiglia degli antipertensivi si è dimostrata capace, in laboratorio, di riattivare la proteina Cfr difettosa, e questa molecola non è lontanissima dalla fase della sperimentazione clinica. In campo microbiologico sono stati scoperti nuovi fattori di virulenza dei batteri e si è aperta la strada ad antibiotici del tutto innovativi. Nell'area della ricerca clinica, è stata invece messa a punto una nuova strategia antibiotica per ritardare la comparsa di infezione respiratoria cronica. Mi sento di affermare che complessivamente le ricerche sulla fibrosi cistica non sono mai state così promettenti come ora».

Ed è quanto mai necessario oggi che la ricerca possa evolvere. L'innalzamento dell'età media dei pazienti affetti dalla patologia ha comportato una serie di problematiche nuove: innanzitutto organizzative, per la necessità di creare Centri di riferimento adeguati per l'età adulta, con l'introduzione e la formazione di nuove figure professionali. Sono emerse problematiche psicologiche e sociali, in particolare quelle derivanti dall'inserimento dei pazienti in una realtà lavorativa e interpersonale. Risulta fondamentale fornire al paziente un adeguato supporto psicologico e organizzativo per favorire un'adeguata e forte autogestione della propria malattia (comprendente quotidianamente fisioterapia respiratoria, terapia aerosolica, assunzione di un numero considerevole di farmaci per os, oltre che cicli di terapia antibiotica). Infine, si deve tener presente che con l'avanzare dell'età emergono aspetti clinici peculiari derivanti dalla progressione della malattia e dalla rilevanza di alcune complicanze quali l'osteoporosi, le sindromi vasculitiche-artritiche, le conseguenze neuropatiche del diabete, in passato meno rilevanti per la ridotta sopravvivenza dei pazienti. Per questo si è sempre in cerca di nuovi progetti.

IL SOSTEGNO ALLA RICERCA

Ogni anno dalla nascita della Fondazione vengono infatti promossi bandi di concorso per scegliere il progetto da finanziare. Tutto ciò in assoluta tra-

sparenza. Come illustrato da Matteo Marzotto, la selezione dei progetti avviene secondo il metodo della *peer review*: a effettuare la valutazione sono esperti esterni di massimo livello. La Fondazione finanzia i progetti selezionati e ne controlla i risultati.

A questo scopo i ricercatori sono tenuti a presentare annualmente il rapporto sullo stato di avanzamento dei lavori e sui risultati; ogni cittadino può visitare il sito ufficiale (www.fibrosicistica-ricerca.it) e seguire come i bandi vengono selezionati e come vengono poi finanziati i progetti scelti. Finora la Ffc ha investito, nei 114 progetti di ricerca promossi, cinque milioni di euro raccolti esclusivamente attraverso le donazioni. Tale impegno finanziario ha consentito di rispondere solo a una parte delle necessità documentate dai ricercatori. Inoltre, circa un milione di euro è stato investito per attività di formazione (percorsi formativi, borse di studio per giovani ricercatori) e informazione.

I risultati sono stati resi noti alla comunità scientifica internazionale attraverso un centinaio di pubblicazioni su riviste internazionali e ancor più numerose comunicazioni in congressi nazionali e internazionali. «Per noi è fondamentale finanziare una ricerca di qualità», ha concluso Marzotto.

E quale miglior punto di incontro e coinvolgimento per questo progetto della farmacia? Da sempre vicine alle esigenze del cittadino, anche stavolta le farmacie italiane sono scese in campo. I cittadini con il loro acquisto in farmacia parteciperanno alla raccolta dei fondi e al progredire della ricerca. «La farmacia ha un ruolo fondamentale nella vita del cittadino. Tuttavia dal 1993 i farmaci per la cura della fibrosi cistica sono dispensati dalle Asl, con gravi disagi per i malati e i loro familiari» ha ribadito Annarosa Racca, presidente di Federfarma. «Noi speriamo che il ricavato di questa campagna possa aiutare in modo significativo la ricerca e siamo convinti del ruolo della farmacia, sempre pronta a partecipare a ogni attività che possa migliorare la qualità di vita dei cittadini».



Una battaglia da vincere

Migliorano progressivamente gli strumenti diagnostici e terapeutici ma è ancora lungo il cammino per sconfiggere una tra le patologie genetiche più diffuse

La fibrosi cistica (Fc), conosciuta anche come monoviscidosi, è la malattia genetica grave più diffusa nel mondo occidentale. Basti pensare che in Italia nascono in media 200 bambini l'anno affetti da questa malattia e che un italiano su 25 ne è portatore sano. Quindi nel nostro Paese sono quasi tre milioni le persone che possono trasmettere il gene mutato ai loro figli. Le cure attuali sono molto invasive e non consentono la guarigione. L'aspettativa di vita per chi ne soffre è sotto i quarant'anni. La causa è un'anomalia della proteina chiamata Cftr (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) localizzata nella membrana apicale delle cellule degli epitelii. La sua funzione è quella di regolare gli scambi idroelettrolitici. Il gene che codifica questa proteina è stato localizzato nel 1989 sul braccio lungo del cromosoma 7. All'alterazione della proteina consegue un'anomalia del trasporto di sali che determina principalmente una produzione elevata di secrezioni. I pazienti presentano un sudore molto ricco in sodio e cloro e il muco è denso e talmente vischioso da ostruire i dotti nei quali viene a trovarsi. La malattia coinvolge numerosi organi e apparati: l'apparato respiratorio (dalle prime vie aeree al tessuto polmonare), il pancreas e la produzione di enzimi digestivi, l'intestino, il fegato e l'apparato riproduttivo,

soprattutto nei pazienti di sesso maschile. La malattia può manifestarsi precocemente, in età neonatale o nelle prime settimane o mesi di vita, con gravità diversa, in alcuni casi in correlazione a particolari mutazioni genetiche. Più raro è il manifestarsi della fibrosi cistica nell'età adolescenziale o adulta. Negli ultimi anni si è assistito a un notevole miglioramento sotto il profilo epidemiologico e clinico della malattia. Questo grazie alla precocità della diagnosi, al migliorato apporto nutrizionale e ai trattamenti farmacologici mirati delle infezioni broncopulmonari. Di notevole importanza

sono stati i Centri di riferimento per la cura e il *follow-up* dei pazienti. Tutto ciò ha notevolmente migliorato la qualità di vita dei soggetti affetti e la prognosi, con il risultato di un aumento significativo della popolazione adulta affetta dalla malattia. Dati recenti relativi al Registro italiano per la fibrosi cistica mostrano che il 46 per cento dei pazienti in Italia supera oggi i sedici anni di età e si calcola che nei prossimi dieci anni i pazienti saranno per il 50 per cento di età adulta. L'uso di nuove tecniche chirurgiche e l'esperienza accumulata in questo settore hanno reso possibile nei casi avanzati di malattia il trapianto polmonare ed epatico che, in casi selezionati, regalano una speranza di sopravvivenza.


DIAGNOSI ED ESAMI DI LABORATORIO

La fibrosi cistica viene diagnosticata attraverso tipici segni clinici e di laboratorio e confermata dal test del sudore. In un paziente che presenta uno o più elementi clinici indicativi di Fc o ha un fratello con Fc, la diagnosi può anche essere confermata dalla identificazione di due mutazioni note. L'analisi delle mutazioni può essere effettuata attraverso la diagnosi prenatale, utile anche per l'identificazione dei portatori nelle famiglie di un bambino affetto. La diagnosi è di solito confermata nella prima infanzia, sebbene un dieci per cento dei pazienti affetti sfugga alla diagnosi fino all'adolescenza o all'inizio dell'età adulta. L'analisi della mutazione, associata alla valutazione degli enzimi pancreatici e del cloro nei muchi, costituisce la base dei programmi di screening neonatale per la Fc in molte parti del mondo. L'insufficienza pancreatica si manifesta con la presenza di secrezioni duodenali abnormemente vischiose, con assenza o riduzione dell'attività enzimatica e una concentrazione diminuita di HCO_3^- ; la tripsina e la chimotripsina sono assenti o ridotte nelle feci. La diagnosi è di fatto definitivamente confermata da un valore elevato della concentrazione di cloro nel sudore. L'unico test del sudore attendibile è il test quantitativo ottenuto mediante ionoforesi pilocarpinica: si stimola farmacologicamente la parte prescelta, si misura la quantità di sudore e la sua concentrazione di cloro. Nei pa-

CAMPAGNA PER LA LOTTA ALLA FIBROSI CISTICA.

LA FIBROSI CISTICA MERITA UN OCCHIO DI RIGUARDO.

CorpOttO



ACQUISTA UN OCCHIALE FIRMATO DA MARTA E MATTEO MARZOTTO E DONERAI 1 EURO ALLA FONDAZIONE PER LA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA-ONLUS. QUESTA LOTTA HA BISOGNO DELLA SOLIDARIETÀ E DEL CONTRIBUTO DI TUTTI.

CAMPAGNA DI PREVENZIONE PROMOSSA DA:

CON LA COLLABORAZIONE DI:

ANGELINI

federfarma



Il tavolo dei relatori nel corso della presentazione tenutasi a Roma. Al microfono, Matteo Marzotto

zienti con quadro clinico sospetto o con anamnesi familiare positiva, una concentrazione di cloro >60 mEq/l conferma la diagnosi. Sebbene i risultati siano già attendibili dopo le prime ventiquattro ore di vita, può essere difficile ottenere un'adeguata quantità di sudore (>75 mg su carta da filtro o >15 ml con capillare) prima di tre-quattro settimane di vita. Di grande aiuto nella diagnosi sono poi i risultati radiologici al polmone.

L'iper espansione toracica e l'ispessimento della parete bronchiale sono i segni più precoci. In seguito sono visibili infiltrati, aree di atelettasia e adenopatia ilare. Con il progredire della malattia si verificano cisti, aumento di volume dell'arteria polmonare e del ventricolo destro. Sono caratteristiche le opacità ramificate espressione di bronchi dilatati ostruiti da secrezioni di denso muco. In quasi tutti i casi, le radiografie e le Tc dei seni paranasali evidenziano una opacizzazione persistente. Il decorso della malattia è fortemente legato al grado di interessamento polmonare.

LE TERAPIE ATTUALI

Ma come si affronta oggi la patologia? E soprattutto quali sono le terapie farmacologiche mirate a migliorare la vita di questi pazienti? È fondamentale attuare un programma terapeutico globale e in-

tensivo il cui fine è quello di mantenere un adeguato stato nutrizionale, prevenire o trattare in modo aggressivo le complicanze polmonari, incoraggiare l'attività fisica e provvedere a un sostegno psichico e sociale adeguato. Con un supporto appropriato, la maggior parte dei pazienti può ottenere un buon inserimento a scuola e in famiglia. Malgrado la miriade di problemi, sono impressionanti i successi nel campo del lavoro e sentimentale dei pazienti. La terapia dietetica comporta l'assunzione di calorie e proteine sufficienti a promuovere la crescita normale (può essere richiesto dal 30 al 50 per cento in più dei fabbisogni dietetici giornalieri raccomandati), un'assunzione totale di grassi da normale a elevata per aumentare la densità calorica della dieta, quella di complessi multivitaminici in quantità doppia rispetto ai fabbisogni giornalieri raccomandati, supplementi di vitamina E in forma idrosolubile e supplemento di sale durante i periodi di stress termico e incremento della sudorazione. I lattanti sono sottoposti a terapia antibiotica ad ampio spettro. Per aumentare l'apporto calorico si possono somministrare polimeri del glucosio e acidi grassi a catena media. Importante è poi la fisioterapia respiratoria. Per l'ostruzione reversibile delle vie aeree è opportuno che siano somministrati broncodilatatori per aerosol e/o per via orale e corticosteroidi per aerosol. L'ossigenoterapia è indicata per i pazienti con grave insufficienza respiratoria e ipossiemia. Gli espettoranti orali sono molto usati, ma non si conosce bene la loro efficacia. I sedativi della tosse devono essere sconsigliati.

D'uso frequente in questi casi sono i corticosteroidi per via orale, sia nei lattanti con forme protratte di bronchiolite, sia nei pazienti con broncospasmo refrattario, bronchite allergica e complicanze infiammatorie. L'uso a lungo termine della terapia corticosteroidica a giorni alterni può rallentare il deterioramento della funzionalità polmonare; tuttavia, a causa delle complicanze da steroidi, essa non è raccomandata come trattamento di routine. I pazienti che ricevono corticosteroidi devono essere monitorizzati attentamente per l'eventuale comparsa di alterazioni del metabolismo glucidico e di ral-

lentamento dell'accrescimento. A questi sono poi aggiunti gli antibiotici per i batteri patogeni del tratto respiratorio, sulla base di esami colturali e antibiogrammi. Una penicillina penicillinasi-resistente (per esempio, cloxacillina o dicloxacillina) o una cefalosporina (per esempio, cefalexina) sono i farmaci di scelta per lo stafilococco. L'eritromicina, l'amoxicillina-clavulanato, l'ampicillina, le tetracicline, il trimetoprim/sulfametoxazolo o, a volte, il cloramfenicolo possono essere usati da soli o in combinazione per una terapia ambulatoriale protratta di affezioni respiratorie causate da microrganismi diversi. La ciprofloxacina è efficace contro ceppi sensibili di *Pseudomonas*. Per le riacutizzazioni polmonari gravi, specialmente nei pazienti colonizzati dallo *Pseudomonas*, si consiglia la terapia antibiotica per via parenterale, che spesso richiede il ricovero ospedaliero ma che può essere effettuata con sicurezza a casa in pazienti attentamente selezionati. Possono essere necessarie dosi elevate di alcune penicilline per ottenere livelli ematici adeguati dato l'incremento della clearance renale.

L'obiettivo della terapia delle infezioni polmonari deve essere quello di migliorare la situazione clinica in modo tale da non rendere necessaria la somministrazione continuativa di antibiotici. Tuttavia, per alcuni pazienti ambulatoriali con frequenti riacutizzazioni respiratorie, può essere indicata la loro somministrazione per un lungo periodo. I soggetti con insufficienza cardiaca destra sintomatica devono essere sottoposti a terapia con diuretici, riduzione di sale nella dieta e O_2 .

In quali casi si arriva alla chirurgia? Nei casi che non rispondono alla terapia, nei casi di poliposi nasale, sinusite cronica, sanguinamento di varici esofagee da ipertensione portale, ostruzione intestinale per volvolo o invaginazione che non possono regredire con la terapia medica. Il trapianto di fegato è stato eseguito con successo in pazienti con interessamento epatico allo stadio terminale. I trapianti di cuore-polmoni e dei due polmoni sono stati effettuati con successo in pazienti con malattia cardiopolmonare avanzata.