

# Riflessioni e spunti sul congresso Baltimora NACF Conference 2005.

Baroukh M Assael  
Direttore Centro Fibrosi Cistica Verona

L'avvertenza, necessaria, è che questa nota sul congresso della CF Foundation riguarda solamente gli studi di interesse clinico. In secondo luogo, essa non si basa su una revisione dell'enorme mole di lavori presentati sotto forma di poster, ma sulle relazioni presentate oralmente.

L'impressione, molto generale, è che le grandi novità siano mancate, come in tutte le ultimissime edizioni della CF conference e, soprattutto, che stiamo attraversando, da oramai diversi anni, un momento di pausa per quanto riguarda la possibilità della terapia genica, grande assente, se non per comparse marginali e molto sperimentali. Come pure, le promesse della proteomica e delle staminali non sono ancora realizzate. Altro grande assente da congresso è il trapianto polmonare, per ora unica speranza per il paziente grave, al quale gli organizzatori hanno pensato che fosse superfluo dedicare un'intera seduta. Visione che contrasta con il grande spazio dedicato al trapianto dalla European Respiratory Society e dall'American Thoracic Society.

Detto questo, la mia personale impressione non è pessimistica. Forse erano stati eccessivi gli entusiasmi degli anni 1990. Arrivano a maturazione gli studi sui geni modificatori, pur fra non poche difficoltà e contraddizioni, compaiono i primi farmaci attivi risultati degli screening farmacologici e maturano gli studi su farmaci che hanno avuto un quasi decennale sviluppo in laboratorio e in fase 1/2. Infine, si compiono passi in avanti sulla strada della terapia antibiotica aerosolica e si approfondiscono i metodi in grado di individuare precocemente il paziente a rischio.

## ***Modificatori: fra speranze e contraddizioni.***

La ricerca sui geni modificatori ha compiuto un deciso passo avanti e si apre alle prospettive del genome scanning e della farmacogenomica. Le implicazioni sono importanti, non solo da un punto di vista conoscitivo, ma anche perché oggi disponiamo di farmaci in grado di agire su proteine prodotte da potenziali geni modificatori come le statine, le PPARg, o farmaci antagonisti del TNF, inibitori delle proteasi e sostituti dell'alfa1 antitripsina.

Non si tratta di una ricerca semplice, come dimostrato dal fatto che gruppi diversi sono giunti a risultati conflittuali. Per quanto riguarda l'identificazione di geni che possono influenzare la comparsa di ileo da meconio, per esempio, il gruppo di Zielinski, a Toronto e il CF Twin and Sibling Study hanno rispettivamente confermato e escluso un'associazione con un locus nel cromosoma 19q13 come possibile gene modificatore.

Alcune varianti del TGFb1 individuate come peggiorative dallo studio condotto a Chapel Hill sono state confermate in un ampio studio canadese. Ma la variante TGFb1 TT è un modificatore protettivo (Drumm et al, presentato a Baltimora e pubblicato su NEJM) o peggiorativo dell'andamento della fibrosi cistica? (Corvol et al presentato a Baltimora?). Varianti del gene alfa1 anti-proteasi sono state associate con forme meno gravi di malattia polmonare (Henry, 2001), ma poi l'ipotesi è stata negata (Fargolias, 2003). L'allele A a -308 del TNFa è stato associato a una malattia più grave, (Hulle Thompson, 1998), ma poi questa associazione è stata negata. Dati contraddittori sono anche emersi per quanto riguarda la glutatione-s-transferasi (Hull e Thompson, 1998 vs Flamant 2004). E non è ancora chiaro se la mannose binding lectin sia o meno un gene modificatore per la fibrosi cistica.

A livello epatico probabilmente il gene modificatore più importante è l'alfa1 antitripsina, ma uno studio internazionale sta ancora reclutando pazienti per arrivare a una conferma del dato.

## ***Antibiotici***

Sono state presentate conferme sull'utilità della azitromicina a 12 mesi nel bambino e soprattutto sulla tollerabilità. Non compaiono eventi avversi gastrointestinali, non sembra aumentare la frequenza di micobatteri non tubercolari e di stafilococco aureo meticillino resistente.

Vi sono diversi nuovi antibiotici per via aerosolica: aztreonam, amikacina liposomiale.

Interessante la presentazione della formulazione di amikacina SLIT. Si tratta di una nuova tecnologia per la somministrazione aerosolica di liposomi. L'amikacina possiede un'elevata attività contro la *Pseudomonas aeruginosa*, viene incapsulata in uno strato doppio di lipidi neutri, nebulizzata in goccioline di circa 3 micron contenenti oltre 300 liposomi per goccia. Le concentrazioni raggiunte nello sputo di pazienti colonizzati da *Pseudomonas* sono elevate per il fatto che l'escreato infetto contiene un ramnolipide, prodotto dallo stesso batterio, che favorisce il rilascio del farmaco dall'involucro lipidico (la formulazione viene denominata a release facilitato).

Bonnie Ramsey ha presentato i dati sulla persistenza dell'eradicazione della *Pseudomonas aeruginosa* dopo il primo isolamento in una casistica pediatrica, confermando sia l'elevata capacità di TOBI di eradicare il germe sia la persistenza dell'eradicazione dopo un singolo trattamento di un mese.

Felix Ratjen, ora a Toronto, ha portato dati sull'effetto antinfiammatorio del DNase nelle vie aeree (incidentalmente Ratjen ha anche presentato dati sulla riduzione di surfattante correlata al peggioramento della funzione respiratoria in un arco di 3 anni di follow up e sulle metalloproteinasi nello sputo FC). L'introduzione precoce del DNase in pazienti pediatriche con normale funzione respiratoria ritarda lo sviluppo di infiammazione documentata con la presenza di neutrofili nel BAL. L'uso del Palivizumab ha un ruolo nei pazienti con fibrosi cistica per prevenire infezioni da virus respiratorio sinciziale? Sono stati presentati dati negativi.

## ***Sistema endocrino***

Un trattamento continuativo di sei mesi con calcitriolo non migliora la densità ossea, ma i pazienti reclutati in questo lavoro condotto a Chapel Hill erano pochi (40). Tuttavia il trattamento sembra sicuro: in due anni di studio il numero di episodi di ipercalcemia non è stato superiore nel gruppo calcitriolo rispetto a quello trattato con placebo.

## ***Screening neonatale***

Sono stati presentati dati limitati all'esperienza americana, senza confronti fra esperienze in atto nel mondo. L'atteggiamento è cambiato e la raccomandazione attuale è ampiamente favorevole allo screening neonatale. Vari Stati degli USA hanno in corso programmi anche se con caratteristiche diverse. Si tratta del risultato della martellante azione a favore dello screening sostenuta dal gruppo del Wisconsin. Le relazioni confermano il vantaggio nutrizionale nei primi mesi di vita, ma resta difficile dimostrare un vantaggio sulla funzione polmonare, specie a lungo termine. Per lunghi anni ancora, le certezze sull'efficacia dei programmi di screening dovranno basarsi sull'unico studio controllato disponibile (Wisconsin) che non sarà facilmente ripetibile, mentre è ormai da tutti riconosciuto che i confronti storici e geografici non permettono di risolvere le questioni cruciali sui vantaggi dello screening.

## ***Inflammation***

Resta uno dei principali problemi della fibrosi cistica, anche se le strategie terapeutiche disponibili sono limitate e rischiose. Alcuni LTB<sub>4</sub>- inibitori possono provocare gravi eventi avversi. Non vi sono state presentazioni per quanto riguarda farmaci che potrebbero agire su aspetti specifici dell'inflammation come antagonisti TNF, come inibitori di specifiche citochine. Segno che queste strade aperte per altre patologie come Crohn o artrite reumatoide non hanno un ruolo nella FC? Oppure le prime esperienze hanno condotto a risultati negativi? Restiamo, dunque, fermi a steroidi, ibuprofene e, forse, alla azitromicina.

## ***PPAR***

Questa classe di recettori sta destando molto interesse per la possibilità di un suo coinvolgimento nella patogenesi del danno nella FC. Si sono segnalate anomalie funzionali e di espressione (bassi livelli di espressione nella FC, mancato aumento in risposta a uno stimolo batterico). E' anche ipotizzato un loro legame con il metabolismo del DHA

## ***Terapie sperimentali***

Lo sviluppo delle terapie farmacologiche rappresenta forse l'aspetto più interessante degli ultimi anni nella fibrosi cistica, dato che la terapia genica richiederà altri anni per ricomparire a livello clinico.

A mio parere, i farmaci con potenziale uso nella fibrosi cistica hanno un punto forte nel fatto di rappresentare lo sviluppo consequenziale di un modello patogenetico della malattia polmonare. Quello oggi più accreditato è stato sviluppato prevalentemente nei laboratori di Ric Boucher a Chapel Hill. Questi ricercatori sono giunti alla conclusione che il liquido che ricopre la superficie delle vie aeree è ridotto di volume e isotonic, risultato di una disidratazione isosmotica da eccessivo riassorbimento di sodio. La ridotta clearance mucociliare ne è la conseguenza. Sembra banale e scontato, ma i dati empirici e definitivi a supporto di questa ipotesi sono stati ottenuti solo in anni recenti grazie allo sviluppo di sofisticati modelli sperimentali dovuti al gruppo di Chapel Hill.

Dove siamo dal punto di vista farmacologico? Ha fatto il punto della situazione una bella relazione plenaria di Christopher H Goss dal titolo: 50 years of CF clinical trials research: accelerating the progress. Egli ha parlato dello sviluppo di un nuovo derivato dell'UTP, prodotto dalla Inspire (INSP37217- denufosol tetrasodio) più stabile e attivo rispetto al composto parentale e dimostratosi in grado di aumentare la clearance mucociliare nel paziente. Molte speranze desta anche il composto dalla sigla 552-02, inibitore del canale del sodio sviluppato dalla Parion Sciences in grado di aumentare, nel volontario sano e in pazienti FC, la clearance mucociliare.

I ricercatori australiani hanno portato a termine studi clinici controllati sull'uso della soluzione salina ipertonica (7%) dimostrandone i benefici clinici sulla funzione respiratoria e sulla riduzione degli episodi di esacerbazione. In linea con questi dati sono i risultati relativi all'inalazione del mannitolo, sostanza finora nota come diuretico osmotico che ha già ottenuto risultati interessanti in pazienti con bronchiectasie (Daviskas et al AJRCCM) e che viene ora sviluppata dalla Pharmaxis in uno studio di fase due, che coinvolge 8 centri. Sembra già dimostrato un aumento di FEV<sub>1</sub> di 120 ml in pazienti FC. Davvero meritevole di ulteriore studio!

Vi sono altre molecole promettenti dal punto di vista sperimentale. Luis Galietta ha presentato esperimenti che dimostrano la possibilità di attivare CFTR con i calcio antagonisti (diidropiridine). Altri dati interessanti sono emersi per quanto riguarda nuovi composti in grado di aumentare il *readthrough* delle mutazioni stop che possono essere somministrati per via orale. Essi sono

strutturalmente diversi dagli aminoglicosidi. E' in corso uno studio di fase due in due centri statunitensi e in Israele si baserà sulla misurazione dei potenziali nasali.

I dati relativi alla riduzione dei livelli di glutatione nella FC sono oramai consolidati. Ne sono derivati studi con somministrazione orale di N acetil cisterna (da 600 a 1000 mg x3 al giorno) Questa terapia aumenta i livelli di glutatione nei neutrofili, diminuisce i livelli di IL8 e di elastasi neutrofili essa potrebbe, quindi, avere effetto benefico nella fibrosi cistica, ma sono necessari ora studi clinici controllati.

### ***Vaccinazione anti-Pseudomonas***

Dopo avere ottenuti risultati positivi in un primo studio controllato, i ricercatori della Berna proseguono uno studio europeo (prevalentemente in Francia, ma sei centri italiani vi stanno anche partecipando) e programmano uno studio analogo negli Stati Uniti. I dati preliminari, già pubblicati indicano una certa efficacia clinica nella riduzione delle infezioni croniche da Pseudomonas.

### ***Nutrizione***

La decisione di nutrire i pazienti FC on diete ipercaloriche non ristrette in grassi ha rappresentato, per unanime consenso, uno dei maggiori miglioramenti nelle cure. I dati del registro americano mostrano chiaramente il miglioramento medio dei parametri nutrizionali nella popolazione pediatrica FC avvenuto dal 1988 all'ultimo quinquennio La nutrizione è stato uno degli argomenti più battuti nel corso del congresso di Baltimora con numerose relazioni ad essa dedicate (Milla, Quinton, Borowitz, Moran). Tutti i dati disponibili portano a concludere che il miglioramento della crescita somatica nei primi anni di vita è possibile e che garantirebbe un miglioramento della crescita polmonare (come sostenuto da dati sperimentali presentati da Carlos Milla). Ne risulterebbero migliori parametri funzionali respiratori a lungo termine. A dar credito allo studio sullo screening neonatale del Wisconsin, la migliore nutrizione del bambino nel primo anno di vita rappresenterebbe il principale vantaggio dello screening neonatale. Il problema aperto è se si tratta solo di dare un migliore supporto nutrizionale, di introdurre con maggior facilità tecniche nutrizionali invasive, oppure quello di modificare la dieta in maniera da arricchirla di sostanze con potenziale effetto antinfiammatorio (es omega-3). Quest'ultimo aspetto è stato discusso dalla Moran, diabetologa di Minneapolis.

### ***Introdurre tecniche per il riconoscimento precoce dei casi a rischio***

Abbiamo già parlato della nutrizione. E' possibile che i parametri antropometrici siano già significativamente alterati a 3-4 anni di vita nel paziente a rischio di malattia respiratoria grave. Ciò permetterebbe di instaurare presto trattamenti aggressivi.

La radiografia del torace non è un indice precoce, la TAC ad alta risoluzione lo è di più, ma impone una forte irradiazione (anche se vi è discussione su quanto forte essa effettivamente sia). Per individuare danni precoci (air trapping, disomogeneità) la TAC dovrebbe essere condotta in inspirio/espriro e questo è più difficile da fare nel bambino piccolo. Le prove di funzionalità respiratoria nel piccolo si fanno solo in pochi centri, anche se sembrano essere molto sensibili. Alla ricerca di tecniche sempre più sensibili e semplici da applicare nel bambino piccolo, il gruppo di Great Ormond Street (Colin Wallis) ha presentato dati ottenuti con la tecnica del washout con gas inerti (multiple breath inert gas wash-out test) tecnica facilmente applicabile anche nel lattante in grado di dare importanti informazioni funzionali.

Quindi, combinando una serie di metodi che vanno dalla valutazione nutrizionale, alla TAC, a prove funzionali respiratorie che danno informazioni sullo stato delle piccole vie dovremmo essere

facilmente in grado di individuare il piccolo paziente ad alto rischio e di concentrare su di esso una serie di sforzi per migliorarne la prognosi.

Forse a questo bisognerebbe essere in grado di aggiungere un test in grado di rivelare lo stato infiammatorio. Di questo, invece, si è poco parlato, malgrado il fatto che negli ultimi due-tre anni siano apparsi in letteratura vari lavori sulla misurazione di mediatori dell'infiammazione nel condensato dell'aria esalata. Questa tecnica potrebbe rivelarsi molto utile nell'individuare i piccoli pazienti a maggior rischio, ma la maggior parte degli esperti preferisce concentrarsi su tecniche come la misura delle molecole infiammatorie nello sputo indotto o nel BAL.

## ***Conclusioni***

La North American CF Conference non è un convegno riassumibile in poche pagine, specie se non vi è un evento cruciale che focalizzi l'attenzione.

Come abbiamo visto, quello del 2005 è stato un convegno ricco di conferme, ma con scarse novità. Tuttavia, alcuni filoni di ricerca, specie quelli farmacologici, portano a risultati promettenti. Una delle difficoltà ora sarà di riuscire a condurre gli studi clinici necessari. Anche se nel corso del congresso qualcuno ha sottolineato che, nel 2003, il 7% dei pazienti compresi nel registro americano hanno partecipato a studi clinici, il numero di molecole disponibili per studi di fase 3 mi sembra superiore alla capacità di testarle. Questo mi pare particolarmente grave per l'Europa che non ha sviluppato, contrariamente agli Stati Uniti, un network per gli studi clinici che ha ampiamente dimostrato le proprie potenzialità emergendo in diverse presentazioni. Anche se nessuno dei farmaci in arrivo rappresenta la terapia della fibrosi cistica, alcuni potranno offrire buoni vantaggi. Ma, è chiaro, il cambiamento della prognosi nella fibrosi cistica deve contare ancora su tempi lunghi.

(pubblicato su Orizzonti FC n. 3/2006)