

Fibrosi Cistica: da uno studio clinico pilota condotto in Italia arrivano innovative strategie di terapia contro la forma più comune della malattia

Lo studio dei Professori Luigi Maiuri (Fondazione IERFC Milano), Valeria Raia (Università Federico II di Napoli), Guido Kroemer (Università Paris Descartes) e Anil Mehta (Università Dundee, UK), appena pubblicato sulla rivista scientifica internazionale Autophagy, ha dimostrato che la combinazione di un farmaco e di un integratore alimentare, già in uso per altre indicazioni, è in grado di ripristinare la funzione di una proteina chiave nella genesi della fibrosi cistica, riducendo l'infiammazione polmonare dei pazienti

La scoperta costituisce un'innovazione concettuale molto importante in quanto dimostra che è possibile correggere il difetto di base con strategie di terapia diverse da quelle sino ad oggi percorse

Milano, 11 novembre 2014 - La fibrosi cistica è una malattia genetica ereditaria, causata da mutazioni del gene CFTR. Si manifesta infatti con un caso ogni 2500-3500 nati vivi, mentre una persona ogni 25-30 è portatrice di una copia del gene mutato. L'aspettativa di vita è molto aumentata negli ultimi decenni ma la media si attesta comunque sotto i 40 anni. È quindi evidente quanto importante sia identificare una nuova strategia terapeutica per i pazienti, che soffrono di una infiammazione polmonare cronica, deficit del pancreas esocrino (quindi della produzione di enzimi essenziali per i processi digestivi) ed elevata concentrazione di elettroliti nel sudore, che può portare a scompensi metabolici.

Per questi malati, si è raggiunto oggi un traguardo importante attraverso l'utilizzo di un approccio totalmente innovativo che consente di correggere il difetto di funzione di trasporto di cloro causato dalla più comune fra le oltre 2000 mutazioni del gene CFTR, la $\Delta F508$.

Tale traguardo è il risultato di una collaborazione internazionale che vede l'Italia ricoprire un ruolo di primo piano grazie alla **Fondazione IERFC, che ha guidato lo studio, e all'Università Federico II di Napoli che ha realizzato il trial clinico.** Il team di ricerca internazionale è composto dai gruppi di studio del **Prof. Luigi Maiuri, Direttore di Ricerca dell'Istituto Europeo per la Ricerca in Fibrosi Cistica (IERFC) presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano** e docente di Pediatria presso l'Università Piemonte Orientale di Novara; della **Prof. Valeria Raia**, docente di Pediatria dell'Università Federicoiana e Responsabile dell'Unità Operativa Semplice di Fibrosi Cistica del Bambino del DAI di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli; del **Prof. Guido Kroemer** dell'Università Paris Descartes, ricercatore di grande fama internazionale; del **Prof. Anil Mehta** dell'Università di Dundee. **Lo studio, pubblicato sulla rivista internazionale Autophagy (De Stefano D et al, "Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation"),** riporta i risultati di un percorso di ricerca pre-clinica e di uno studio clinico pilota di fase 2 su 10 pazienti omozigoti per la mutazione $\Delta F508$ e **dimostra, per la prima volta, che è possibile ripristinare la funzione della proteina mutata e migliorare l'infiammazione polmonare nei pazienti che esprimono questa severa mutazione alla base della malattia.**

In più dell'80% dei casi di fibrosi cistica vi è una mutazione del gene CFTR (una delezione del locus F508) con la produzione della relativa proteina in forma mutata e conseguente difetto di funzione della CFTR. Questa proteina è coinvolta nella regolazione dei meccanismi di autofagia, cioè di "autoripulitura" dell'ambiente cellulare. In mancanza di essi, la cellula del paziente si trova a vivere in un ambiente tossico che ne danneggia la funzione. A livello polmonare, per esempio, questo può significare l'incapacità di combattere le infezioni che tanto frequentemente colpiscono i malati e che sono una delle cause principali di riduzione dell'aspettativa di vita.

Questo studio ha preso l'avvio da una scoperta del gruppo diretto dal Prof. Maiuri avvenuta nel 2010 e pubblicata sulla prestigiosa rivista Nature Cell Biology che identificava il meccanismo attraverso cui si verificava il blocco dell'autofagia e che dimostrava come, agendo sul ripristino dell'autofagia in topi con questa mutazione e in cellule di pazienti con fibrosi cistica con mutazione F508del ($\Delta F508$), si poteva ripristinare anche la funzionalità della CFTR mutata.

La strada oggi proposta consiste nella somministrazione di un farmaco, la Cisteamina, già utilizzato per la cura di un'altra malattia, in combinazione con un integratore alimentare ad elevata tollerabilità, l'Epigallocatechin gallato (EGCG), un costituente del tè verde utilizzato come integratore alimentare. I ricercatori hanno dimostrato che la combinazione delle due sostanze migliora significativamente la funzione della proteina mutata $\Delta F508$ e riduce in 9 pazienti su 10 omozigoti per questa mutazione le elevate concentrazioni di cloro nel sudore, che costituiscono la principale caratteristica dei pazienti per la diagnosi di Fibrosi Cistica. Inoltre il trattamento si è rivelato efficace nel ridurre l'infiammazione polmonare che è alla base del progressivo deterioramento della funzione respiratoria che mette a rischio la vita di questi pazienti.

*"Questa scoperta", commenta Maiuri, "è il coronamento di un percorso che abbiamo intrapreso da oltre 5 anni con la scoperta che nella Fibrosi Cistica esiste un blocco dell'autofagia, un processo fisiologico che serve a garantire l'equilibrio della cellula e ad evitare l'accumulo di "detriti" che generano una condizione di permanente stress nelle cellule affette da questa mutazione. Il nostro percorso di ricerca negli anni ha dimostrato che è sufficiente ripristinare l'autofagia per riportare la CFTR con mutazione $\Delta F508$ sulla membrana della cellula e di migliorarne la stabilità nella sede di funzione. Il ripristino di una sufficiente funzione, in malati con questa mutazione, non è stato fino ad oggi mai dimostrato mediante terapie con correttori della proteina, cioè con sostanze che "prendono per mano" e accompagnano la proteina sulla membrana. **In questo sta principalmente l'innovazione della nostra ricerca: non accompagnare la proteina, ma raddrizzare le vie che la proteina utilizza per il suo viaggio all'interno della cellula.** Questo trattamento si è dimostrato efficace nell'aumentare la sopravvivenza di topi affetti da questa mutazione. Abbiamo poi dimostrato che l'aggiunta di un flavonoide del tè verde, l'EGCG, è particolarmente efficace nel migliorare gli effetti benefici della cisteamina, in quanto agisce regolando molecole che contribuiscono alla stabilità della proteina stessa. Questi risultati sperimentali pre-clinici hanno creato le basi e giustificato l'inizio di una sperimentazione clinica sui pazienti".*

"La FC è la piu' comune malattia genetica a prognosi severa nella popolazione caucasica", aggiunge la prof.ssa Raia, che ha condotto lo studio pilota di fase 2 in 10 pazienti con FC ed omozigoti per la mutazione $\Delta F508$ -CFTR presso il Centro Pediatrico di FC dell'Università Federico II di Napoli. "Questo studio ha

*dimostrato che è possibile disegnare nuove strategie di terapia per correggere il difetto di base della $\Delta F508$ -CFTR trasferendo al paziente i risultati di un percorso ragionato di ricerca pre-clinica. **I risultati di questo studio hanno dimostrato che è possibile intervenire sui meccanismi alla base della malattia attraverso un percorso rigoroso di medicina traslazionale, cioè trasferendo al paziente i risultati della ricerca di base.** Si tratta di uno studio pilota open-label su un numero limitato di pazienti, che pertanto non ha la pretesa di validare una nuova terapia, ma di **dimostrare che un percorso di cura diverso da quelli attualmente in sperimentazione può rappresentare una strada molto interessante da seguire.** La riduzione dei livelli del Cloro nel sudore vicino o al di sotto della soglia di normalità, è un risultato mai ottenuto in precedenza nei pazienti con la mutazione $\Delta F508$. Il test del sudore è un marcatore di funzione della CFTR e rappresenta una misura importante in quanto questa terapia ha l'obiettivo di correggere la funzione della CFTR mutata. E in questo studio dimostriamo il miglioramento della funzione della proteina anche nella sede principale della malattia, l'apparato respiratorio, laddove il recupero della funzione correla con una riduzione significativa dell'infiammazione polmonare, fattore importante nella progressione della malattia. Ovviamente siamo solo all'inizio di un percorso e stiamo attivando nuovi studi clinici, controllati con placebo, su un più ampio numero di pazienti con mutazione $\Delta F508$. Se questi dati dello studio pilota ricevessero conferma potremmo certamente dire di avere intrapreso una strada importante per la cura della FC".*

L'importanza dello studio va al di là dei farmaci utilizzati in questa sperimentazione clinica.

"L'innovazione non è solo nelle molecole utilizzate, ma soprattutto nel percorso strategico che ha condotto al trial clinico", conclude Maiuri. "Identificare le vie attraverso cui questi farmaci determinano gli effetti sul paziente, apre la strada ad un percorso affascinante di identificazione di nuove molecole, speriamo ancora più efficaci di quelle testate ed eventualmente dotate di un profilo di tollerabilità tale da poter essere implementate nella sperimentazione clinica in tempi brevi. Questo attualmente è il nostro principale impegno. Il raggiungimento di questi risultati da parte del nostro network di ricerca è stato possibile grazie all'entusiasmo e al lavoro dei giovani ricercatori e grazie al sostegno e al supporto delle Associazioni dei pazienti con FC che hanno riposto nella nostra Fondazione IERFC grande fiducia ed aspettativa".

"La soddisfazione che ho raccolto dalle famiglie dei pazienti coinvolti nella sperimentazione è tale da convincermi che la scoperta di IERFC generi un valore aggiunto soggettivo di grande importanza pari o superiore ai miglioramenti oggettivi clinici – conclude Giorgio Del Mare Presidente Fondazione IERFC – Siamo ora nelle condizioni di poter immaginare un beneficio di portata stupefacente per i pazienti di tutto il mondo. IERFC è nata sette anni fa su iniziativa dei pazienti e ha dimostrato che chi soffre può allearsi con i grandi scienziati e ottenere risultati straordinari in pochi anni."

Nonostante si tratti di una sperimentazione su pochi pazienti e si debba quindi attendere la fase successiva che coinvolge un numero maggiore di soggetti prima di estendere il trattamento a tutti i malati con la mutazione $\Delta F508$, la scoperta costituisce una innovazione concettuale importante nell'ambito della terapia della fibrosi cistica. Si è dimostrato infatti, per la prima volta, che è possibile correggere il difetto di base con strategie diverse da quelle attualmente percorse, infrangendo una barriera ritenuta finora difficilmente valicabile. Inoltre le molecole identificate sono già approvate per uso umano e già in commercio, costituendo quindi un modello perfetto di "drug discovery" sostenibile, sia in termini economici sia in termini temporali, perché il percorso dal laboratorio al malato diventerebbe molto meno tortuoso di quello necessario per ottenere l'approvazione di un farmaco totalmente nuovo.



**Istituto Europeo
per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica**
I.E.R.F.C. - Fondazione Onlus

*European Institute
for Cystic Fibrosis Research*
I.E.R.F.C. Foundation



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II**



OSPEDALE SAN RAFFAELE



Fondazione
CENTRO SAN RAFFAELE

Fondazione Istituto Europeo per la ricerca sulla Fibrosi Cistica – IERFC Onlus

IERFC e' una Fondazione costituita nel 2007 dalle Associazioni Laiche italiane ed europee dei pazienti FC. Si pone come mission quella di favorire lo sviluppo della ricerca e di aggregare risorse e know-how per l'identificazione a breve-medio termine di nuove terapie per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica, la più comune malattia genetica della popolazione caucasica a prognosi severa.

Presidente è il Dr. Giorgio del Mare, Direttore di Ricerca Scientifica è il Prof. Luigi Maiuri

Contatti stampa

Francesca Pedrali

Ufficio stampa IERFC - Onlus

+39 02 4980162

+39 340 9185991

francesca.pedrali@villacomunicazione.it

Gea Gardini

Ufficio Stampa IRCCS Ospedale San Raffaele

+39 02 26434465

+39 334 6090384

Alessandra Dionisio

Responsabile Area Comunicazione

Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II"

+39 081 746 2674

+ 39 338 415 3199



Istituto Europeo
per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica
I.E.R.F.C. - Fondazione Onlus

European Institute
for Cystic Fibrosis Research
I.E.R.F.C. Foundation



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II



OSPEDALE SAN RAFFAELE



Fondazione
CENTRO SAN RAFFAELE

Autophagy 10:11, 1–21; October 1, 2014; © 2014 Taylor & Francis Group, LLC

RESEARCH PAPER

Restoration of CFTR function in patients with cystic fibrosis carrying the F508del-CFTR mutation

Daniela De Stefano^{1,†}, Valeria R Vilella^{1,†}, Speranza Esposito¹, Antonella Tosco², Angela Sepe², Fabiola De Gregorio², Laura Salvadori², Rosa Grassia³, Carlo A Leone³, Giuseppe De Rosa⁴, Maria C Maiuri^{4,5}, Massimo Pettoello-Mantovani⁶, Stefano Guido^{7,*}, Anna Bossi⁸, Anna Zolin⁸, Andrea Venerando⁹, Lorenzo A Pinna⁹, Anil Mehta¹⁰, Gianni Bona¹¹, Guido Kroemer^{5,12,13,14,*}, Luigi Maiuri^{1,6,*}, and Valeria Raia^{2,*}

¹European Institute for Research in Cystic Fibrosis; Division of Genetics and Cell Biology; San Raffaele Scientific Institute; Milan, Italy; ²Regional Cystic Fibrosis Center; Pediatric Unit; Department of Translational Medical Sciences; Federico II University; Naples, Italy; ³Otorhinolaryngology Unit; Monaldi Hospital; Naples, Italy; ⁴Department of Pharmacy; School of Pharmacy; Federico II University; Naples, Italy; ⁵Equipe 11 labellisée Ligue contre le Cancer; INSERM U1138; Centre de Recherche des Cordeliers; Paris, France; ⁶Institute of Pediatrics; University of Foggia; Foggia, Italy; ⁷Department of Chemical, Materials and Production Engineering; Federico II University; Naples, Italy; ⁸Department of Clinical Sciences and Community Health; Unit of Medical Statistics; University of Milan; Italy; ⁹Department of Biomedical Science and CNR Institute of Neurosciences; University of Padova; Padua, Italy; ¹⁰Division of Cardiovascular and Diabetes Medicine; Ninewells Hospital and Medical School; University of Dundee; Dundee, UK; ¹¹SCDU of Pediatrics; Department of Health Sciences; University of Piemonte Orientale "A Avogadro," Novara, Italy; ¹²Université Paris Descartes, Paris, France; ¹³Metabolomics and Cell Biology Platforms; Institut Gustave Roussy; Villejuif, France; ¹⁴Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou; AP-HP; Paris, France

*Correspondence to: Guido Kroemer; Email:kroemer@orange.fr; Luigi Maiuri; Email: maiuri.luigi@hsr.it; Valeria Raia; Email: raia@unina.it
<http://dx.doi.org/10.4161/15548627.2014.973737>

Funding

This study was supported by the European Institute for Research in Cystic Fibrosis (IERFC), Italian Cystic Fibrosis Association (LIFC) and Regional Cystic Fibrosis Associations of Sicily, Lazio, Friuli-Venezia-Giulia (L.M., V.R., V.R.V, D.D.S, S. E), Cancéropôle Ile-de-France, Ligue Nationale contre le Cancer (équipe labellisée), Agence Nationale pour la Recherche, Association pour la Recherche sur le Cancer, European Research Council (Advanced Investigator Award), Fondation Bettencourt-Schueller, Fondation pour la Recherche Médicale, Institut National du Cancer, and the LabEx Onco-Immunology (G.K.), the Wellcome Trust, grant numbers 088929 (L.A.P. and A. M.) and 069150 (A.M.).