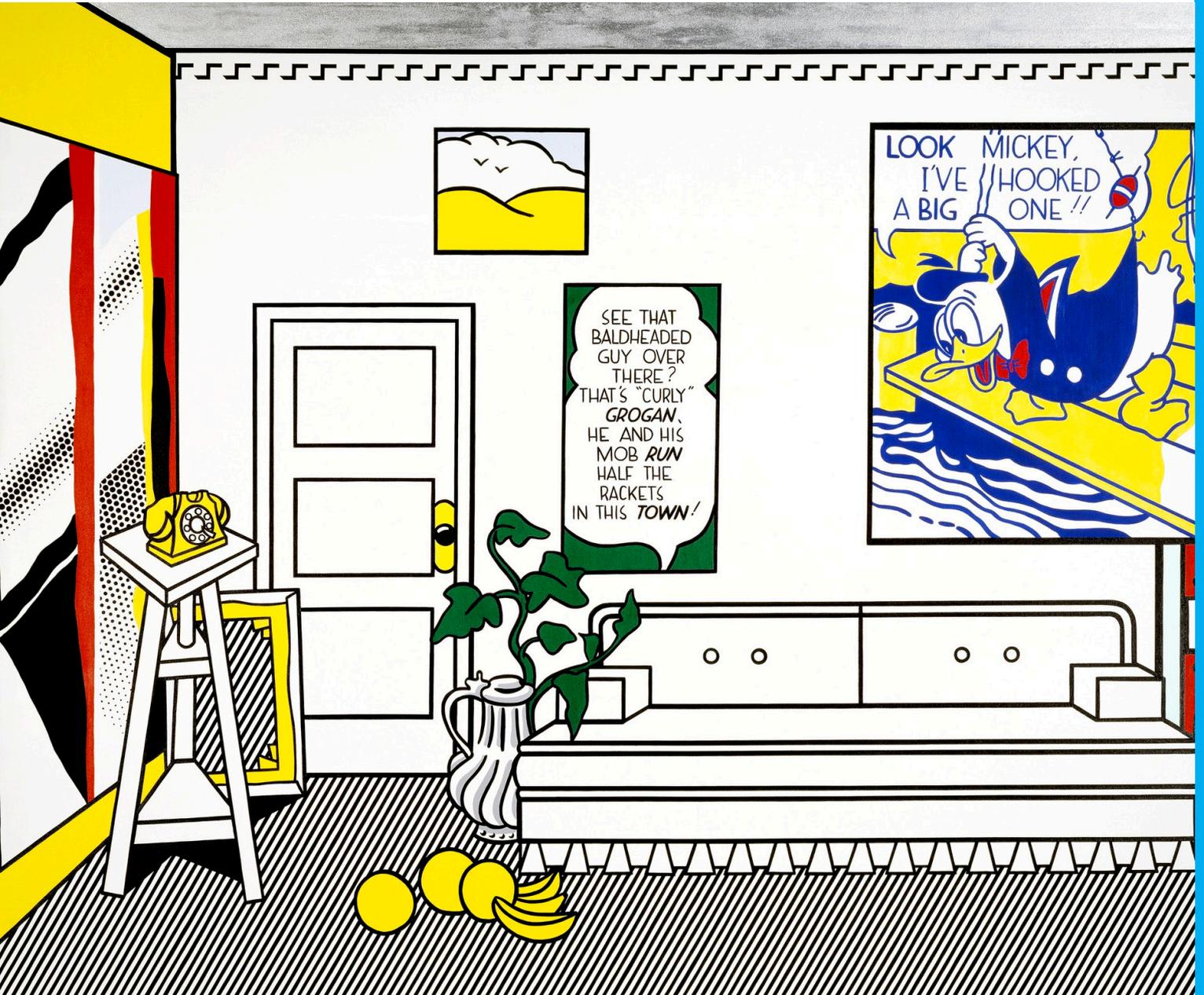


Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Centri a confronto

- FEVIpp in età pediatrica 2016-2019

Casi Clinici

- Il modulatore è la soluzione di tutto oppure può...

Capsula del tempo

- CRISPR/CAS9 for pan-mutation correction

sommario

- EDITORIALE** Pag. 2
Il Registro Italiano Fibrosi Cistica e la rubrica “Centri a confronto”
Cesare Braggion
- OPINIONI**..... Pag. 3
A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo
Medicina per l'adulto con fibrosi cistica
 - M. Contarini. *Le nuove frontiere che ci attendono nella cura del paziente adulto con fibrosi cistica.*
 - Martina. *Come vorrei la medicina FC per il futuro.*
- CENTRI A CONFRONTO** Pag. 6
A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC
Valutazione dell'indicatore FEV1pp nella popolazione con Fibrosi Cistica in età pediatrica (6-18 anni) e con insufficienza pancreatica negli anni 2016-2019. Confronto fra Centri.
- SAPER FARE**.....Pag. 11
A cura di N. Cirilli
Analisi genetica in fibrosi cistica – 2° Parte: Applicazione pratica delle strategie di ricerca mutazionale
L. Porcaro, Laboratorio di Genetica Medica, Milano
- CASI CLINICI**Pag. 15
A cura di M. Ros
Caso clinico n. 38: Il modulatore è la soluzione di tutto oppure può...
M. Ros, SS Fibrosi Cistica, Treviso
- ICONOGRAFIA**.....Pag. 17
A cura di R. Casciaro
Una complessa diagnosi di morbo di Chron?
A. Conte, D. Caratozzolo, CRR Fibrosi Cistica, Genova
- BIOETICA**Pag. 19
A cura di P. Funghi
La grammatica della Bioetica: “attendere/aspettare”
Narrazioni di M. C. Lucanto (medico), M.V. Di Toppa (infermiera), Rossana (paziente), i suoi amici Paolo e Francesca, Sabrina Gagliano (volontaria)
- NARRAZIONE E MEDICINA**Pag. 28
A cura di S. Dioni
Medicina Narrativa e relazione di cura – Recensione di “Narrazione e storie di psichiatria” di Piero Benassi S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



CALEIDOSCOPIO.....Pag. 29

Conoscere ed interpretare le differenze - Commenti ad articoli della letteratura

Ivacaftor and 3849+10kb C>T or D1152H mutations - Inhaled dry-powder mannitol in adults with CF

F. Ficili, CRR Fibrosi Cistica, Palermo

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

P. Melotti, CRR Fibrosi Cistica, Verona

S. Gambazza, Policlinico, Milano

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 39

A cura di G. Vieni

Disagio psicologico negli adulti con e senza fibrosi cistica durante il periodo di lockdown per Covid-19

G. Vieni, Pediatria, Ravenna

LA CAPSULA DEL TEMPOPag. 41

A cura di M. Conese

Targeted replacement of full-length CFTR in human airway stem cells by CRISPR/CAS9 for pan-mutation correction in the endogenous locus

F. Ascenzioni, L. Cavinato, Università "La Sapienza", Roma

NOVITÀ DALLA LIFCPag. 45

Alla nona edizione del Forum italiano sulla Fibrosi Cistica, insieme a pazienti, caregiver e istituzioni, LIFC pone le basi dei nuovi modelli assistenziali in fibrosi cistica

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag. 46

A proposito di rivoluzioni e di normalità

G. Berton, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag. 48

A cura di A. Bigalli

Nomadland - Regia di Chloé Zhao, USA 2020

Nomadland - Un racconto d'inchiesta di Jessica Bruder, Edizioni Clichy, Firenze 2020

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 51

A cura di E. Baldo

- C'erano una volta i maestri inverosimili...

F. Ciotti, Pediatra e Neuropsichiatra Infantile, Cesena

In copertina, Artist's Studio No. 1 (Look Mickey) (1973, Minneapolis, Collezione Walker Art Center, Dono di Judy e Kenneth Dayton e T.B. Walker Foundation, 1981) di Roy Lichtenstein (1923-1997)

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Marco Cipolli

Consiglio Direttivo:

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0702082143

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Amministrazione:

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

sardiniaoccs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alessandro.tosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



EDITORIALE

IL REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA E LA RUBRICA “CENTRI A CONFRONTO”

A partire da questo numero della rivista prendono avvio la conduzione e la gestione della rubrica “Centri a confronto” da parte del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Questi impegni sono stati assunti con interesse e spirito d’iniziativa dagli organismi direttivi del RIFC, che hanno voluto cogliere l’opportunità di realizzare alcuni degli obiettivi propri di questo registro di patologia.

La rubrica ha proposto in questi anni il confronto tra i Centri su alcuni temi assistenziali rilevanti, come la descrizione dello stato nutrizionale, l’andamento del FEV1 nelle diverse fasce di età, i batteri responsabili di infezione polmonare cronica, gli esiti dell’inserimento in lista d’attesa per il trapianto e nel post-trapianto, lo screening ed il monitoraggio del diabete, l’andamento e la terapia della malattia polmonare in età pediatrica. I Centri hanno risposto sempre favorevolmente alla richiesta della rivista, cogliendo la duplice opportunità di un proprio momento di auto-valutazione e di un confronto con le altre realtà assistenziali non solo italiane. Con la loro adesione alle iniziative proposte, di fatto i Centri hanno fatto proprio lo spirito del *benchmark*, finalizzato al miglioramento delle attività assistenziali.

Oltre a proseguire questa attività di confronto tra i Centri, il RIFC ha colto l’opportunità di svolgere attraverso la rubrica una attività formativa, rivolta a migliorare la qualità dei dati raccolti e a promuovere la ricerca epidemiologica e clinica. L’attività formativa rimane centrale anche per avviare e far crescere nei Centri l’attività di data management, attraverso personale dedicato, e così dare corpo alla rete dei Centri italiani ed offrire uno strumento essenziale anche per la ricerca clinica.

Infine, si è rinforzato il compito della rivista Orizzonti FC di promuovere il dialogo ed il confronto all’interno della comunità italiana della fibrosi cistica e di far crescere la cultura intorno alla medicina della cronicità, perché una parte importante della comunità, come il RIFC, si è fatto parte attiva per la gestione della Rubrica “Centri a confronto”.

Il Comitato di Redazione dà perciò il benvenuto agli organismi del RIFC per il lavoro stimolante e rilevante, che li attende, che non potrà che accrescere il loro ruolo nella comunità italiana.

Cesare Braggion
(cesarebraggion.133@gmail.com)



MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

In questo e nei prossimi numeri, la rubrica Opinioni vuole proporre agli operatori sanitari del team multidisciplinare di mettere al centro dell'attenzione aspetti assistenziali, organizzativi e relativi alla ricerca che sono prioritari per gli adulti con fibrosi cistica. In una fase in cui si stanno disegnando o assestando le realtà assistenziali italiane per gli adulti, abbiamo elementi epidemiologici, derivati dai Registri, che pongono all'attenzione alcune delle caratteristiche principali della malattia in età adulta. Occorre peraltro osservare che c'è poco slancio nell'orientare la ricerca prospettica o per raccogliere le sfide di domani, come gli esiti a distanza del trapianto polmonare, il ruolo delle comorbidità dipendenti dalle terapie mediche continuative, l'evoluzione della malattia nei diversi organi a cui si sommano gli effetti dell'aging, una progettualità di vita centrata su un nuovo nucleo familiare.

Chiediamo agli operatori di soffermarsi su uno dei tanti aspetti, ritenuto rilevante, tracciando il profilo di ciò che si conosce e si fa ora, di cosa si sente l'urgenza di esplorare domani per riproporre una prassi assistenziale o organizzativa, adeguata alla realtà degli adulti con fibrosi cistica di oggi e di domani.

Le nuove frontiere che ci attendono nella cura del paziente adulto con fibrosi cistica

Nelle ultime decadi si è assistito a profondi cambiamenti nella gestione e nel trattamento del paziente affetto da fibrosi cistica. L'antibioticoterapia, l'utilizzo di sostanze mucoattive, l'ottimizzazione della nutrizione, l'approccio multidisciplinare al paziente e, più recentemente, la scoperta di farmaci modulatori della proteina CFTR hanno permesso di trasformare la fibrosi cistica da una malattia mortale nell'età infantile a una patologia che richiede un trattamento a lungo termine durante l'età adulta [1]. Analizzare, conoscere e comprendere tali cambiamenti è di fondamentale importanza, al fine di non giungere impreparati alle sfide future che ci attendono.

L'epidemiologia è uno dei contesti in cui si sono registrati i mutamenti più evidenti. Il diffondersi di metodi di screening alla nascita ha determinato un maggior numero di diagnosi in epoca neonatale e un precoce inizio delle terapie specifiche, con conseguente riduzione di morbidità e mortalità [2]. Il programma di screening neonatale inoltre ha aperto nuove questioni, come nel caso dei soggetti CFSPID, termine che indica la positività al test di screening ma la presenza di una diagnosi inconclusiva. Quadri non definiti di alterazione della funzionalità della proteina CFTR che tuttavia non soddisfano i criteri diagnostici possono essere riscontrati anche in età più avanzata, prendendo il nome di CFTR-related disorder. Tuttavia, attualmente non esiste un consenso unanime sulla definizione di queste forme di disfunzione di CFTR e si attendono ancora linee guida che definiscano e standardizzino l'approccio a tali condizioni. La loro possibile evoluzione nel tempo però suggerisce un monitoraggio clinico da parte di Centri specializzati, con il conseguente

aumento della popolazione afferente e la sempre più attuale sfida di mantenere in follow-up una coorte potenzialmente molto numerosa.

Il miglioramento delle cure e la disponibilità di nuovi trattamenti ha determinato un aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con fibrosi cistica, che attualmente si stima superare i 50 anni [3, 4]. Si è così assistito a un altro importante cambiamento nel panorama epidemiologico della patologia, ovvero il progressivo incremento della popolazione adulta, che nei Paesi ad alto standard sanitario ormai supera la quota di pazienti pediatrici. Tutto ciò richiama alla necessità di un team multidisciplinare specializzato nella gestione clinica del paziente adulto, che, come tale, presenta delle peculiarità rispetto al bambino. Il miglioramento dell'aspettativa di vita rende tematiche come il lavoro, la famiglia e la fertilità sempre più rilevanti per la qualità di vita dei pazienti. L'invecchiamento della popolazione apre la strada non solo alla progressione del coinvolgimento sistemico correlato alla malattia di base, ma ad oggi un numero crescente di studi evidenziano l'aumento di patologie proprie dell'età adulta, quali malattie cardiovascolari, obesità e rischio oncologico [5, 6]. È ormai nota la correlazione tra fibrosi cistica e neoplasie gastrointestinali [6, 7], a cui potrebbero aggiungersi tumori più tipici della popolazione generale, quali per esempio la neoplasia della mammella.

Occorre quindi poter gestire tutti questi aspetti nel contesto di un team multidisciplinare, offrendo ai pazienti l'accesso agli esami di screening e valutazione specialistiche. Sarebbe dunque auspicabile un aggiornamento delle *standard operating procedures* per la cura del paziente adulto con fibrosi cistica, che rifletta i cambiamenti presenti e ci prepari per affrontare i futuri.

La nostra sfida è pertanto farci trovare pronti di fronte ai nuovi trattamenti, che potrebbe davvero modificare la storia naturale e la prognosi della patologia. Gli studi pubblicati sulla terapia con elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor evidenziano

importanti risultati in termini di efficacia e tollerabilità con un impatto significativo sul decorso clinico della malattia [8, 9]. D'altro canto, queste terapie curano, ma non guariscono dalla fibrosi cistica. Nei prossimi anni una percentuale sempre maggiore di pazienti avrà accesso ai modulatori e richiederà un monitoraggio a lungo termine che tenga conto degli effetti benefici della terapia in termini di miglioramento clinico e stabilità della salute respiratoria. È necessario dunque rivedere l'organizzazione interna ai diversi Centri, in modo tale da alleggerire il carico del follow-up per i pazienti che staranno meglio e, al contempo, evitare di penalizzare coloro che purtroppo non avranno accesso a tali cure.

È un'epoca di profondi mutamenti per la fibrosi cistica, una patologia che è spesso considerata un modello di trattamento per altre patologie croniche. L'incremento dell'aspettativa di vita e il miglioramento della qualità di vita portano con sé nuove sfide e opportunità, che la comunità fibrosi cistica dovrebbe comprendere e affrontare per poter fornire ai pazienti management e cure sempre di alto livello.

Martina Contarini, Centro Fibrosi Cistica dell'Adulto, Milano
(martina.contarini@policlinico.mi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Burgel P-R, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46:133–141
2. Coffey MJ, et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J Pediatr* 2017; 181:17-145
3. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry annual data report 2018. Section 1: Survival; 1.36 Median predicted survival age. Aug 28, 2019. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/ukcf-registry/reporting-and-resources>
4. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry: 2017 annual data report. Dec, 2018. <https://www.cysticfibrosis.ca/ourprograms/cf-registry>
5. Gramegna A, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros* 2021, May 27;S1569-1993(21)00129-6
6. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020, Apr 21; 21(8):2891
7. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology* 2007; 7(5-6):447-50
8. Burgel PR, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 64–73
9. Middleton PG, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019; 381:1809-1819

Pubblichiamo volentieri nella Rubrica un intervento sul tema da parte di un adulto con fibrosi cistica: crediamo che questo contributo possa allargare la visuale sulla medicina dell'età adulta ed avviare un proficuo confronto tra operatori ed adulti con fibrosi cistica.

Comitato di Redazione

Come vorrei la medicina FC per il futuro

Non sono forse la persona più indicata per scrivere questo articolo. “Come vorrei la medicina per il futuro della Fibrosi Cistica” quando io ho vissuto da eterna Peter Pan nel reparto del centro di Fibrosi Cistica pediatrico fino a 35 anni, quando finalmente è arrivata la chiamata per il trapianto. Sono passata direttamente dalla Pediatria alla Pneumologia, saltando la via di mezzo del reparto adulti, dunque non so come siano gestite le cose lì, ma posso beneficiare di racconti di “colleghi” amici che invece ci sono stati o ci sono tutt’ora.

Forse, dall'altra parte, non avendo vissuto quella realtà, posso lanciare la mia fantasia alla ricerca di quali secondo me potrebbero essere le scelte “del futuro” che si potrebbero applicare nel campo della cura di questa malattia.

Sarebbe facile e scontato dire che avremmo bisogno di nuovi antibiotici, nuove cure, nuove possibilità, ma su questo campo so che la ricerca sta già lavorando a pieno ritmo, dunque mi concentrerò sulle piccole migliorie che potrebbero aiutare la vita di tutti i giorni di noi pazienti, quelle cose che sono possibili, concrete, e non voli pindarici che secondo me lasciano un po' tutti con l'amaro in bocca alla fine e non cambiano la situazione.

Comincerei con una cosa che non è del tutto nuova, ma secondo me potrebbe essere applicata a tappeto in ogni reparto e sicuramente agevolerebbe le attività di controllo e monitoraggio del paziente e una compliance migliore delle cure: la telemedicina. A me personalmente l'hanno proposta da pochi mesi nel reparto di ... dove sono attualmente in cura; consiste in una dotazione di saturimetro col quale monitorare la saturazione notturna, le attività di allenamento ed eseguire test da sforzo con una cadenza regolare suggerita dalle fisioterapiste. In più in dotazione abbiamo anche uno spirometro col quale effettuare prove di funzionalità respiratoria ogni 15 giorni. Tutti questi apparecchi sono facilmente collegabili con un tablet che trasmette in tempo reale i dati al computer delle fisioterapiste che poi provvedono a dare riscontro delle prove effettuate. Questo permette di diminuire le visite in ospedale, e allo stesso tempo di tenere monitorati da casa i pazienti. Devo essere sincera, trovo la cosa estremamente funzionale e comoda, in più dà quella sicurezza ulteriore di essere sempre sotto controllo senza doversi recare spesso in visite noiose e faticose in ospedale, che ultimamente possono anche rivelarsi rischiose per via del Covid.

In secondo luogo una cosa che dalla mia esperienza varrebbe la pena di potenziare, è la parte riguardante l'allenamento, o il riallenamento. Per un ragazzo con la Fibrosi Cistica è essenziale un buon follow up sportivo, e devo dire che le fisioterapiste che ho conosciuto sono sempre state all'altezza di questo compito, mentre la struttura e i mezzi messi a loro disposizione non seguivano per niente



le esigenze. Pochi macchinari, cyclette, tapis roulant da poter mettere a disposizione dei pazienti durante i ricoveri, soprattutto quelli lunghi, uno spazio ristretto per poter lavorare. Se potessi immaginare un futuro approccio alla cura della Fibrosi Cistica sicuramente darei più “respiro” alla parte di fisioterapia, con palestre in cui si possa davvero impostare e seguire un programma di riallenamento costante, con più personale che possa seguire i pazienti quotidianamente, tenendo conto delle esigenze di ciascuno; avere professionisti a disposizione per poter seguire regolarmente anche la parte di fisioterapia respiratoria per tutti i ricoverati. E magari, perché no, che possano venire proposte delle attività di allenamento da iniziare all’interno dell’ospedale, durante i ricoveri, da proseguire poi fuori; creare eventi sportivi che motivino i ragazzi ad allenarsi, in vista di un progetto comune. È veramente necessario a parer mio curare con più attenzione anche la sfera dei casi più complessi e compromessi: avere a disposizione una figura che si occupi di ragazzi che sono dovuti stare fermi tanto tempo in un letto e hanno bisogno di “imparare” a ricominciare a muoversi, un servizio di riabilitazione interno, che sia essa passiva od attiva, ma che sia anche personalizzata, mirata e costante. Insomma, per riassumere, una specie di operazione di “fidelizzazione” allo sport che aumenti e stimoli nei pazienti il desiderio di dedicarvisi si sentendosi seguiti e affiancati, facendo dei fisioterapisti delle figure di riferimento in questo senso.

Una cosa che ho sperimentato ampiamente nel reparto di Pediatria ma che so non essere ancora molto diffusa in alcuni centri di riferimento per la Fibrosi Cistica è l’uso della terapia antibiotica endovenosa domiciliare. Si tratta ovviamente di una scelta curativa che prevede grande fiducia da parte del medico nei confronti del paziente, e forse per questo non applicabile a tutti i casi, ed una grande assunzione di responsabilità del paziente stesso che dovrà provvedere da solo, o con l’aiuto della famiglia a casa, alle cure necessarie. Forse questo potrebbe ben sposarsi con un incremento della telemedicina, per tenere sotto controllo i progressi durante il ciclo di antibiotico in vena, e eventualmente intervenire con una ospedalizzazione solo nel caso la cura non fosse efficace o si presentassero problemi di sorta. Io, che personalmente l’ho provato per periodi lunghi durante le mie riacutizzazioni, posso dire, ma credo non ci sia bisogno che lo dica io, che l’ambiente casalingo favorisce la ripresa fisica ma anche psicologica del paziente. Il fatto stesso di essere a casa comporta un carico di lavoro sicuramente superiore, nella gestione delle flebo, delle fisioterapie respiratorie e dell’allenamento, ma altrettanto certamente dà la possibilità di non estraniarsi totalmente dalla vita “normale”, continuare a svolgere seppur in maniera ridotta le proprie attività, garantisce il mantenimento dei propri tempi ed orari, e sicuramente una alimentazione migliore e più varia di quella che un ospedale può offrire. Quello dell’alimentazione è un punto su cui spenderei due parole, nonostante sia argomento dipendente più dalla struttura ospedaliera che non dal reparto di Fibrosi Cistica direttamente, ma è indubbio che una buona alimentazione, soprattutto durante un ricovero dove il corpo è già debilitato di suo, è essenziale quanto un buon allenamento per un paziente FC. È sicuramente una di quelle zone grigie della cura su cui ci possono essere grandi margini di miglioramento, magari con l’intervento mirato di una dietista che si occupi di garantire una dieta equilibrata e dosata secondo le esigenze di un paziente FC.

Potrebbero, a margine di questa considerazione sulla terapia domiciliare, essere incrementate quelle figure che sono in grado di aiutare questo processo: già esistono e io ne ho usufruito, ma sono risorse di cui si ha poca notizia, e di difficile reperibilità. Sono ad esempio infermieri che possono venire a casa nel momento in cui servisse un cambio di accesso venoso per esempio, oppure fisioterapisti che possano recarsi a domicilio per fare sedute di fisioterapia, possibilmente in contatto col centro di riferimento in modo da avere già istruzioni su cosa fare e come intervenire. Insomma in poche parole un servizio di supporto per il paziente a casa, che possa integrarsi e dialogare con il personale ospedaliero in modo da proseguire quel lavoro di cura anche in ambiente domestico, nella maniera migliore possibile.

Credo che in fondo la cura che io auspico per il futuro sia un tipo di cura che vada ad integrarsi il più possibile con la vita quotidiana del paziente, in modo da “pesare” sempre meno, in termini di tempo e di fatica, sulla sua vita già complicata di per sé. Che possa lasciare tutte le possibilità aperte per potersi curare ma nel frattempo vivere, perché è questa la grande conquista del paziente cronico ed è questo che la medicina deve cercare di fare ora: coniugare il Paziente con la Persona.

Martina, adulto con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO

a cura del Comitato Scientifico e Tecnico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

VALUTAZIONE DELL'INDICATORE FEV₁PP (volume espiratorio forzato nel primo secondo espresso come percentuale del predetto) NELLA POPOLAZIONE CON FIBROSI CISTICA IN ETÀ PEDIATRICA (6-18 anni) E CON INSUFFICIENZA PANCREATICA NEGLI ANNI 2016-2019. CONFRONTO FRA CENTRI.

INTRODUZIONE

Questo primo articolo della collaborazione fra il Registro Italiano FC (RIFC) e la rivista Orizzonti FC riprende il tema della funzione respiratoria in età pediatrica nei centri italiani.

Nei numeri 2 e 3 di Orizzonti (2019) e 1 e 3 (2020), sette Centri FC (Cesena, Messina, Napoli, Palermo, Roma HBG, Torino, Verona) avevano presentato l'analisi di alcune misure di esito e di processo relative alla *malattia polmonare* nella popolazione pediatrica (6-18 anni). Nel numero di Orizzonti FC di gennaio 2021 (Numero 1, Volume 18, 2021), è stato pubblicato un commento ai dati presentati, scritto da uno dei membri del CS del RIFC. Con il presente articolo vogliamo descrivere la situazione italiana negli anni 2016-19 e confrontarla sia con quella di sette Centri FC che avevano già presentato i loro dati (relativa al biennio 2016-17), che con quella dei restanti 22 Centri FC italiani.

Obiettivo del presente studio è verificare l'eventuale miglioramento dell'indicatore di funzione polmonare (FEV₁pp) nella popolazione pediatrica nel periodo 2016-19.

METODI

Dai data set degli anni 2016-19 del RIFC sono stati selezionati i valori di funzione respiratoria (FEV₁pp) dei soggetti di età 6-18 anni caratterizzati da FC con insufficienza pancreatica (genotipo severo by proxy). I valori in assoluto del FEV₁ sono stati espressi in percentuale del predetto secondo i riferimenti normali del Global Lung Function (*Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40(6):1324-43*).

Sono state valutate due popolazioni: la popolazione di pazienti di età 6-12 anni e $\geq 12-18$ anni di sette centri (Centro 1-7) e la popolazione dei rimanenti 22 centri FC che inviano dati al RIFC. I dati sono stati presentati come valore mediano di FEV₁pp e range (min-max).

Per ciascuno dei sette Centri FC e per i rimanenti 22 Centri FC, sono state inoltre calcolate per ogni anno e per le due coorti di età (6-12 anni e $\geq 12-18$ anni) anche la percentuale di soggetti in terapia con *dornase alfa* (Pulmozyme, ©) e in terapia con *modulatori*.

Il comitato scientifico del RIFC ha deciso di non rendere nota l'identità dei sette centri analizzati (che sono identificati con un numero progressivo da uno a sette) e di mantenere questa modalità anche nei successivi articoli di confronto fra Centri, fino a che non vi sia un accordo condiviso fra tutti per mettere in chiaro i nomi dei Centri FC.

RISULTATI

Fascia d'età 6-12 anni

Nella *Tabella 1* sono riportati gli andamenti temporali del FEV_{1pp} nella classe di età 6 - 12 anni per centro e nei restanti 22 Centri FC.

Sono rappresentati i valori mediani e il range (min-max) dell'indicatore FEV_{1pp} negli anni dal 2016 al 2019 per i sette centri che avevano in precedenza condiviso su Orizzonti FC i propri dati per gli anni 2016-17 e complessivamente per i rimanenti 22 Centri FC italiani.

Centro	2016 Mediana (min to max) n	2017 Mediana (min to max) n	2018 Mediana (min to max) n	2019 Mediana (min to max) n
Centro N. 1	90.03 (55.75 to 112.67) n = 21	85.05 (58.51 to 118.53) n = 23	92.45 (54.46 to 110.39) n = 25	89.03 (53.72 to 112.98) n = 27
Centro N. 2	95.76 (53.02 to 114.74) n = 18	83.50 (57.75 to 131.30) n = 18	80.15 (61.99 to 122.83) n = 24	98.46 (60.51 to 123.59) n = 25
Centro N. 3	97.63 (75.53 to 149.51) n = 19	101.03 (60.49 to 126.10) n = 20	102.47 (44.18 to 127.47) n = 20	95.28 (43.91 to 128.04) n = 27
Centro N. 4	95.90 (41.62 to 124.29) n = 8	88.74 (46.94 to 110.84) n = 10	74.24 (49.20 to 101.51) n = 13	77.46 (51.45 to 110.23) n = 14
Centro N. 5	106.07 (43.59 to 140.87) n = 31	110.12 (65.77 to 128.55) n = 30	108.81 (34.62 to 142.72) n = 35	122.81 (89.30 to 135.75) n = 32
Centro N. 6	88.22 (43.33 to 121.84) n = 37	92.06 (40.92 to 111.26) n = 33	94.41 (45.44 to 109.41) n = 35	96.90 (48.90 to 168.98) n = 34
Centro N. 7	99.99 (62.52 to 135.78) n = 64	102.52 (63.38 to 137.59) n = 67	102.79 (60.66 to 125.68) n = 61	101.30 (47.97 to 130.81) n = 66
Altri Centri	95.93 (33.25 to 139.13) n = 224	95.40 (33.85 to 138.05) n = 204	99.80 (39.99 to 144.05) n = 261	100.83 (37.49 to 158.00) n = 261

I Centri 1, 2, 3 e 4 seguono una casistica decisamente meno numerosa (<30 soggetti per centro per anno) rispetto ai Centri 5, 6 e 7 (≥30 soggetti per centro per anno).

I valori mediani di FEV_{1pp} più bassi (<80%) sono presenti nel Centro N.4 nel 2018 e 2019 (median=74.24 e 77.46 nei due anni rispettivamente). Nei restanti centri il valore di FEV_{1pp} è sempre superiore all'80% (con valori che variano da 80.15% a 122.81%), mentre per i 22 centri complessivamente i valori sono sempre superiori al 95%. Solo nel Centro N.5 nel 2018, il valore minimo di FEV_{1pp} è inferiore al 40%.

Il valore mediano di FEV_{1pp} per tre centri (N.1, N.2, N.4) fluttua di anno in anno, non dimostrando né stabilità né un chiaro trend in miglioramento, mentre solo per il centro N.6 è possibile vedere un miglioramento progressivo del dato dell'indicatore. Per i rimanenti tre centri (N.3, N.5, N.7) il valore mediano si mantiene costantemente sopra il 95%, come avviene per il dato complessivo degli altri 22 centri, anche se fra i pazienti di questi 22 centri sono presenti soggetti con situazione polmonare severa (FEV_{1pp} <40%).

La tabella 3 riporta, per ciascuno dei sette centri e per i restanti 22 centri, le percentuali dei pazienti nella classe di età 6 - 12 anni in terapia con *Pulmozyme* ©.

Centro	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)
Centro N.1	4 (11.76)	8 (24.24)	7 (17.95)	11 (25.58)
Centro N.2	4 (13.33)	6 (18.75)	9 (24.32)	9 (22.50)
Centro N.3	11 (32.35)	13 (36.11)	22 (51.16)	29 (67.44)
Centro N.4	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (11.76)	1 (3.33)
Centro N.5	41 (89.13)	36 (78.26)	41 (83.67)	35 (71.43)
Centro N.6	37 (52.11)	30 (45.45)	28 (44.44)	33 (54.10)
Centro N.7	32 (38.55)	42 (48.84)	49 (64.47)	56 (68.29)
Altri centri	103 (23.15)	124 (26.50)	125 (26.26)	172 (37.31)

Per quanto riguarda la terapia prescritta dai diversi centri, *dornase alfa*, i centri N.1, N.2 e N.4 prescrivono in questa fascia d'età *dornase alfa* in una percentuale variabile dallo 0% (centro N.4, anni 2016 e 2017) al 25.58% (centro N.1, anno 2019). I rimanenti quattro centri prescrivono il farmaco in una percentuale superiore al 30%, mentre per il centro N.6 la percentuale è molto simile nei quattro anni, nei centri N.3 e N.7 si nota un progressivo incremento della percentuale di soggetti a cui viene prescritto *Pulmozyme* ©. Nei 22 centri complessivamente tale percentuale varia dal 23.15% al 37.31%.

Infine la tabella 5 mostra le percentuali dei pazienti nella classe di età 6 - 12 anni che usano modulatori CFTR in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC.

Tabella 5 - Percentuale dei pazienti nella classe di età 6 fino a 12 anni che usa CFTR modulatori in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC

Centro	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)
Centro N.1	0 (0.00)	1 (3.03)	0 (0.00)	0 (0.00)
Centro N.2	0 (0.00)	1 (2.86)	1 (2.56)	4 (10.00)
Centro N.3	2 (5.88)	1 (2.78)	3 (6.98)	0 (0.00)
Centro N.4	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)
Centro N.5	1 (2.17)	0 (0.00)	2 (4.08)	1 (2.04)
Centro N.6	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.64)
Centro N.7	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.22)
Altri centri	2 (0.44)	3 (0.64)	4 (0.84)	17 (3.69)

Per quanto riguarda l'utilizzo di modulatori della proteina CFTR nella fascia d'età 6-12 anni (Tabella 5), si nota che l'impiego è piuttosto sporadico (5/422 soggetti nel 2016, 1,18%; 6/405 nel 2017, 1.48%; 11/439 nel 2018, 2.5%; 24/486 nel 2019, 4.9%) e quasi sicuramente non influente sull'indicatore preso in esame.

Fascia d'età 12-18 anni

Nella Tabella 2 sono rappresentati i valori mediani, e il range (min-max), dell'indicatore FEV_{1pp} negli anni dal 2016 al 2019.

Tabella 2 - Andamento temporale di FEV _{1pp} nella classe di età 12 - 18 anni in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC				
Centro	2016 Mediana (min to max) n	2017 Mediana (min to max) n	2018 Mediana (min to max) n	2019 Mediana (min to max) n
Centro N. 1	77.54 (35.08 to 120.10) n = 17	90.15 (43.51 to 109.32) n = 19	89.50 (36.94 to 126.98) n = 17	100.11 (48.34 to 116.45) n = 20
Centro N. 2	85.20 (28.21 to 115.17) n = 33	83.36 (49.45 to 106.89) n = 21	87.34 (42.02 to 118.37) n = 27	87.07 (50.79 to 110.89) n = 29
Centro N. 3	101.64 (38.38 to 142.01) n = 37	96.55 (41.62 to 138.24) n = 36	94.76 (43.45 to 135.13) n = 33	88.53 (35.92 to 130.90) n = 34
Centro N. 4	84.71 (33.99 to 109.20) n = 22	82.47 (28.13 to 111.79) n = 26	82.52 (17.55 to 107.98) n = 25	82.75 (30.05 to 107.73) n = 26
Centro N. 5	98.22 (27.97 to 130.97) n = 30	91.26 (35.60 to 133.34) n = 30	96.83 (37.24 to 129.20) n = 29	101.02 (29.41 to 139.02) n = 33
Centro N. 6	70.95 (29.69 to 106.18) n = 30	72.40 (15.28 to 125.15) n = 35	83.58 (49.34 to 122.56) n = 34	85.90 (35.00 to 123.03) n = 35
Centro N. 7	91.08 (38.32 to 122.25) n = 83	90.15 (20.87 to 130.15) n = 72	89.28 (30.36 to 118.92) n = 66	90.04 (38.51 to 124.09) n = 63
Altri Centri	86.92 (34.76 to 142.57) n = 278	86.92 (35.66 to 140.44) n = 243	92.91 (29.16 to 127.29) n = 282	89.75 (24.10 to 135.40) n = 283

Tranne il Centro 1, con la casistica meno numerosa e il centro 7 con quella più numerosa, i restanti cinque centri seguono da 20 a 35 pazienti per anno.

I valori mediani di FEV_{1pp} più bassi (<80%) sono presenti solo nel centro 1 (anno 2016) e centro 6 (anno 2016 e 2017), nei restanti centri è sempre superiore all'80% (con valori di FEV_{1pp} che variano da 82.47% a 101.64%), mentre per i 22 centri complessivamente i valori sono sempre superiori all'85%.

In questa fascia d'età, in tutti i centri sono seguiti soggetti con grave ostruzione bronchiale (FEV_{1pp} inferiore al 40%).

Per i Centri 1 e 6 è possibile vedere un miglioramento progressivo dell'indicatore nei diversi anni, mentre l'indicatore dimostra un progressivo peggioramento per il centro 3. Negli altri Centri il valore mediano di FEV_{1pp} si mantiene costantemente sopra l'80%, come avviene per il dato complessivo degli altri 22 centri.

Per quanto riguarda la terapia prescritta dai diversi centri, in questa fascia d'età *dornase alfa* è prescritto con una frequenza maggiore rispetto alla fascia di età 6-12 anni, e tutti i centri (tranne uno) dimostrano un trend in aumento della frequenza di prescrizione, inoltre, solo il centro N.1 lo prescrive in meno del 20% dei soggetti. Nel 2019 la percentuale di soggetti in terapia con *Pulmozyme* © varia dal 19.35% del centro N.1 all'82.98 del centro N.5. Nei 22 centri complessivamente tale percentuale è del 47.46% (Tabella 4).



Tabella 4 - Percentuale dei pazienti nella classe di età 12 - 18 anni che usa Pulmozyme in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC

Centro	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)
Centro N.1	5 (17.86)	6 (20.00)	5 (17.86)	6 (19.35)
Centro N.2	10 (25.64)	8 (28.57)	16 (47.06)	19 (51.35)
Centro N.3	10 (23.81)	17 (41.46)	17 (45.95)	26 (60.47)
Centro N.4	2 (5.71)	0 (0.00)	9 (23.08)	13 (31.71)
Centro N.5	37 (90.24)	37 (84.09)	36 (85.71)	39 (82.98)
Centro N.6	29 (45.31)	38 (49.35)	33 (50.00)	37 (57.81)
Centro N.7	46 (45.10)	45 (47.87)	51 (60.71)	62 (75.61)
Altri centri	169 (34.70)	180 (36.36)	174 (38.16)	215 (47.46)

L'utilizzo di modulatori della proteina CFTR in questa fascia d'età è più frequente rispetto ai pazienti più giovani, anche se si rivela sporadico nel 2016 (8/530 soggetti, 1,51%); negli anni successivi la percentuale di utilizzo aumenta (in quattro dei sette centri) sopra il 10% nel corso del 2018, mentre complessivamente nei 22 centri rimanenti la percentuale di utilizzo non supera il 5%. (Tabella 6)

Tabella 6 - Percentuale dei pazienti nella classe di età 12 fino a 18 anni che usa CFTR modulatori in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC

Centro	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)
Centro N.1	0 (0.00)	3 (10.00)	7 (25.00)	2 (6.45)
Centro N.2	0 (0.00)	1 (2.86)	6 (16.67)	1 (2.70)
Centro N.3	0 (0.00)	4 (9.76)	4 (10.53)	4 (9.30)
Centro N.4	1 (2.86)	1 (2.56)	6 (14.63)	1 (2.44)
Centro N.5	2 (4.88)	2 (4.54)	2 (4.76)	0 (0.00)
Centro N.6	1 (1.56)	5 (6.49)	4 (6.06)	3 (4.69)
Centro N.7	0 (0.00)	3 (3.19)	7 (8.05)	2 (2.44)
Altri centri	4 (0.82)	17 (3.42)	23 (5.02)	22 (4.83)

Nelle Figure 1 e 2 sono rappresentati graficamente i valori mediani del FEV_{1pp} e indicati gli interquartili 25-75 (rispettivamente limite inferiore e superiore del rettangolo, che corrispondono al 25° e 75° percentile) ed il range (min-max)(rispettivamente limite inferiore e superiore nella distribuzione dei valori indicati con il trattino -).

Figura 1 – Box-plot del FEV₁ predetto (%) nel periodo 2016 -2019 in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC (fascia di età 6 – 12 anni)

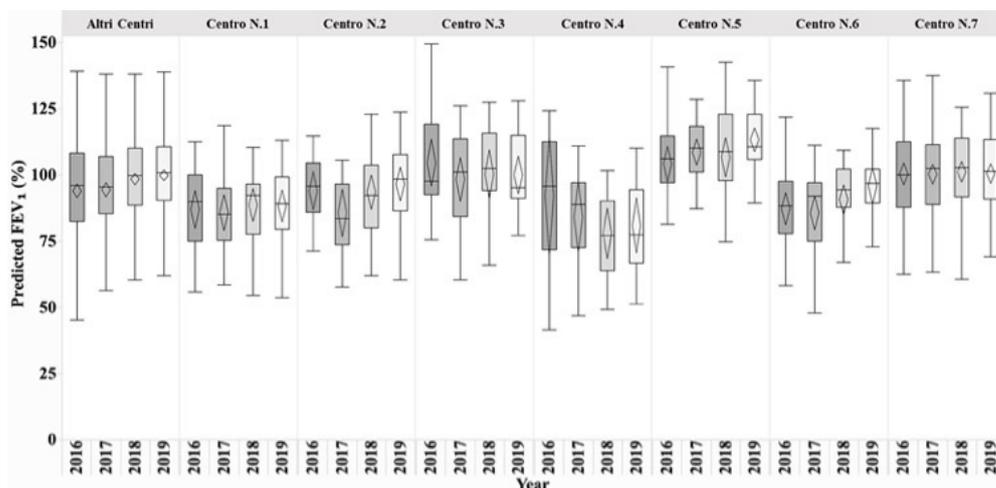
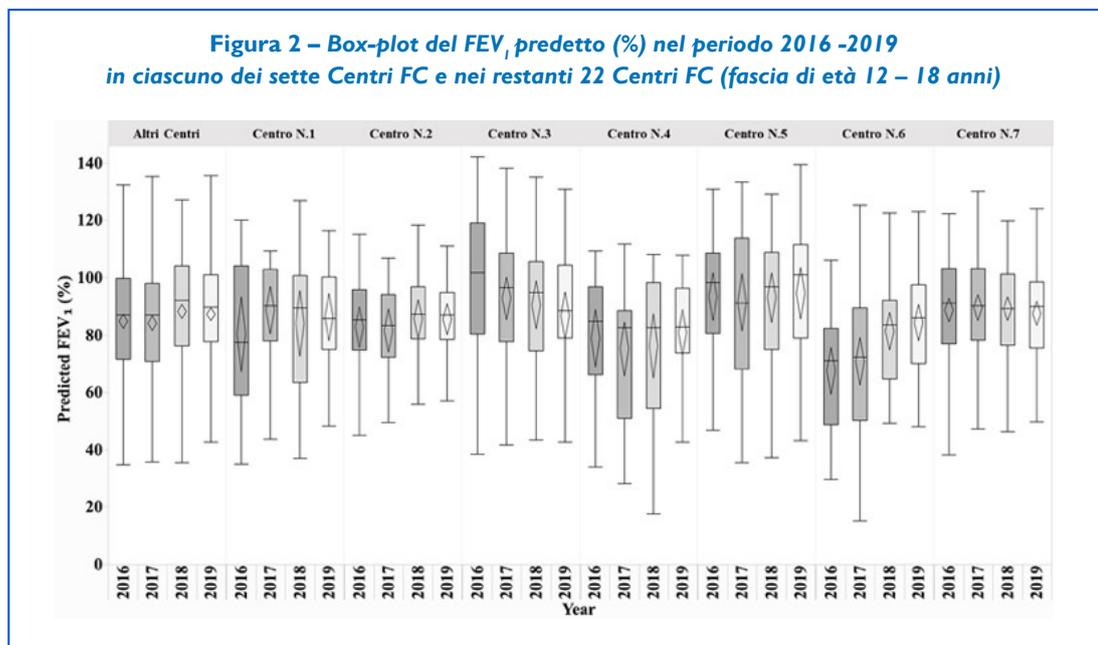


Figura 2 – Box-plot del FEV₁ predetto (%) nel periodo 2016 -2019 in ciascuno dei sette Centri FC e nei restanti 22 Centri FC (fascia di età 12 – 18 anni)



DISCUSSIONE

Il Comitato scientifico del RIFC intende approfondire ulteriormente lo studio attraverso l'analisi dei genotipi severi dei pazienti analizzati nel presente articolo; al momento si è proceduto ad un'analisi effettuata attraverso selezione dei soggetti con insufficienza pancreatica e quindi l'assunzione di enzimi pancreatici (genotipo severo by proxy).

Da quanto descritto, risulta una marcata differenza fra i centri sia nel valore dell'indicatore FEV₁pp mediano, che nell'andamento dello stesso nei diversi anni, come sono evidenti le diverse scelte nell'utilizzo del farmaco preso in considerazione (*dornase alfa*). Questo farmaco è raccomandato per i pazienti dai 6 anni. Nella popolazione pediatrica italiana è utilizzato in circa il 50% dei soggetti.

È infine importante sottolineare che da un punto di vista delle analisi statistiche effettuate, a causa della poca popolosità di alcuni centri considerati, è possibile che differenze fra i centri possano dipendere da situazioni cliniche particolari piuttosto che da diversi atteggiamenti o scelte terapeutiche e gestionali.

Ultimo aspetto con cui concludiamo il presente articolo è legato alla decisione presa dal comitato Scientifico del RIFC di presentare i dati in anonimato (i centri sono riportati con un numero progressivo); questo anonimato verrà mantenuto anche nei successivi articoli di confronto fra centri, fino a che non sarà raggiunto un accordo fra tutti i Centri FC per mettere in chiaro i propri nomi. Tuttavia riteniamo che il confronto fra centri in chiaro possa rappresentare un valido strumento da impiegare nella progettazione e programmazione dei centri al fine di una più efficace pratica assistenziale volta al continuo miglioramento delle attività svolte.

A cura del Comitato Scientifico

(Rita Padoan, Serena Quattrucci, Vincenzo Carnovale, Donatello Salvatore, Giovanna Florida, Domenica Taruscio, Marco Salvatore)

e del comitato Tecnico (Annalisa Amato, Fabio Majo, Gianluca Ferrari, Giuseppe Campagna)

del Registro Italiano Fibrosi Cistica

(info@registroitalianofibrosicistica.it)

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori, nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2021 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Analisi Genetica in Fibrosi Cistica (FC). Questo argomento, per certi versi molto ricco di aspetti puramente tecnici e caratterizzato da un linguaggio specialistico, è però bene sia conosciuto anche da tutti i colleghi che operano in ambito soprattutto clinico, ma anche di ricerca in fibrosi cistica. Come nel precedente articolo, anche i contenuti del presente articolo sono tratti dalla Consensus pubblicata nel 2019 (www.sifc.it) dal Gruppo Professionale Genetisti SIFC; si tratta di un aggiornamento del precedente "Modelli di analisi genetica per la fibrosi cistica" pubblicato nel 2005.

Stavolta verranno spiegate le applicazioni pratiche delle varie strategie di ricerca mutazionale in Fibrosi Cistica: questo argomento è particolarmente sentito dai colleghi sanitari (medici specialisti in FC, genetisti clinici ma anche laboratoristi dei centri screening neonatale) che si trovano sia a prescrivere l'approfondimento diagnostico con test genetico sia ad interpretarne i risultati. Compiti non sempre facili. Vi ricordo che nel prossimo articolo si tratteranno gli aspetti legati alla refertazione. Anche questo articolo è curato dal Coordinatore del Gruppo Professionale Genetisti SIFC.

ANALISI GENETICA IN FIBROSI CISTICA 2° PARTE: APPLICAZIONE PRATICA DELLE STRATEGIE DI RICERCA MUTAZIONALE

Nel precedente articolo sono stati descritti i cinque differenti livelli di analisi molecolare per l'identificazione di mutazioni e varianti nel gene CFTR. In questo documento, riassumendo quanto proposto nella "Consensus 2019" [1] dal gruppo dei Genetisti della SIFC, verranno invece messe in evidenza le specifiche applicazioni dei singoli livelli. La scelta della strategia da adottare per eseguire l'analisi molecolare dipende infatti dall'indicazione diagnostica e dalle caratteristiche specifiche delle differenti metodiche disponibili: il primo livello di analisi con le caratteristiche di sensibilità e specificità diagnostica già descritte (es: Detection Rate - DR maggiore del 85%), basandosi sulla ricerca delle varianti patogenetiche più frequenti, è indicato nei programmi di ricerca del portatore, per garantire un rischio residuo e/o di coppia accettabile, o come primo step per la genotipizzazione di soggetti affetti; i livelli successivi (II - IV), attraverso l'analisi molecolare dettagliata di tutto il gene CFTR e del corrispondente mRNA, sono indicati per la caratterizzazione genetica di soggetti affetti non completamente genotipizzati (0/I varianti patogenetiche identificate), o per ridurre sensibilmente il rischio residuo e/o di coppia in specifici casi selezionati.

Verranno analizzate di seguito le differenti applicazioni delle strategie di ricerca mutazionale [2]:

- **Screening neonatale:** si propone lo scopo di identificare precocemente i nuovi nati affetti da Fibrosi Cistica (FC) [3]. È indicato quindi analizzare, dopo dosaggio dell'IRT (Tripsina Immuno Reattiva) e del test del sudore, solamente varianti chiaramente patogenetiche attraverso un test di I livello. L'utilizzo in quest'ambito della tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) fornisce un vantaggio, in quanto, qualora vi sia indicazione ad accertamenti diagnostici più esaustivi dopo l'analisi di I livello, è possibile ottenere il sequenziamento di tutto il gene senza dover ripetere l'intera analisi, diminuendo sensibilmente costi, tempi di attesa e di refertazione [4];
- **Diagnosi prenatale:** si propone lo scopo di identificare nel feto l'eventuale presenza di varianti patogenetiche trasmesse dai genitori nel caso di una coppia di portatori sani/ obbligati, che presentano un rischio a priori pari a $\frac{1}{4}$ (25%) di concepire un figlio affetto da FC. Se tali varianti sono state caratterizzate (portatori sani), è indicato procedere con la loro ricerca mirata nel materiale fetale attraverso un sequenziamento diretto oppure un test di I livello (se il pannello utilizzato comprende le varianti patogenetiche da ricercare); se non sono state identificate (portatori obbligati), si esegue l'analisi di linkage (analisi indiretta), attraverso l'identificazione di marcatori informativi. Non è indicato procedere con la diagnosi prenatale in presenza di varianti non causative di FC o dal non chiaro significato patogenetico. Infine trattando materiale fetale è sempre opportuno procedere con l'indagine dopo aver escluso un'eventuale contaminazione da tessuto materno;
- **Ricerca del portatore:** si intende un'analisi genetica mirata a definire lo stato di eterozigosi di un singolo individuo [5]. Per un soggetto della popolazione generale è indicato un test di I livello con i limiti legati all'etnia del paziente testato (come descritto nel precedente articolo). Per un familiare di portatore o di affetto con varianti patogenetiche note è indicata la ricerca specifica di tali varianti o l'applicazione di un test di I livello se il test mirato è negativo (tranne nel caso di genitori, fratelli e sorelle di affetto per i quali ci si può limitare alla ricerca delle varianti patogenetiche familiari). Nel caso in cui le varianti non siano note, per l'impossibilità di testare l'affetto od i suoi genitori, in presenza di un risultato negativo al I livello, si può procedere con un test di II / III livello (previa consulenza genetica). Occorre

- però considerare il grado di parentela rispetto al caso indice in quanto i parenti più prossimi, a differenza degli altri, presentano un rischio a priori superiore a quello della popolazione generale;
- *Genitori di soggetto affetto da FC*: è indicato procedere con la ricerca mirata delle varianti patogenetiche identificate nel soggetto affetto sia per confermare la segregazione allelica, sia per procedere con lo screening a cascata nei collaterali. Nel caso in cui le varianti non siano state identificate, è indicato procedere con l'analisi di linkage;
 - *Genitori di soggetto deceduto con sospetta diagnosi di Fc*: nell'impossibilità di testare il soggetto deceduto è indicato procedere con i differenti livelli d'indagine fino all'identificazione nei genitori delle due possibili varianti patogenetiche;
 - *Anse intestinali iperecogene*: è un possibile segno ecografico di FC soprattutto in presenza di iperecogenicità di II-III grado. È opportuno procedere nei genitori con un test di I livello poiché un risultato negativo riduce sensibilmente il rischio di FC nel feto. Se uno dei membri della coppia risulta portatore, è possibile eseguire indagini di II e III livello al partner negativo al I livello, dopo attenta consulenza genetica. In questo caso, se l'esito del test è negativo, è opportuno quantificare il rischio riproduttivo di coppia, considerando il rischio a priori introdotto dall'iperecogenicità intestinale fetale. Se entrambi i genitori risultano portatori, il rischio di FC nel feto è maggiore del 25% ed è indicata la diagnosi prenatale [6];
 - *Test di coppia*: premesso che le regole di accessibilità al test attraverso il SSN non sono omogenee sul territorio nazionale, quando finalizzato alla pianificazione familiare in soggetti maggiorenni della popolazione generale (nei minori generalmente si procede solo in presenza di un sospetto clinico) ed in età riproduttiva, è indicato procedere solo con un test di I livello [7], salvo eccezioni (vedi "Ricerca del portatore"). In caso di positività di entrambi i membri della coppia si potrà procedere con la diagnosi prenatale (vedi "diagnosi prenatale"); se un solo individuo risulta positivo, la coppia è a rischio intermedio mentre la negatività di entrambi, comporta un rischio riproduttivo a posteriori inferiore rispetto alla popolazione generale. In entrambi i casi non sono indicati ulteriori approfondimenti;
 - *Coppie formate da un individuo della popolazione generale ed un soggetto affetto*: in questa coppia a rischio è opportuno procedere con l'esecuzione di un test di II / III livello nell'individuo di popolazione generale per poter ridurre sensibilmente il rischio di coppia. In caso di negatività, il rischio riproduttivo a posteriori della coppia è paragonabile a quello della popolazione generale. In caso di positività tale rischio sale al 50% ed è quindi indicata la diagnosi prenatale. Un caso a parte è rappresentato dai partner dei soggetti con diagnosi clinica di CFTR-RD (Related Disorder: forme non classiche di FC) [8] a causa del particolare genotipo che caratterizza quest'ultimi (possibile presenza di varianti dal non chiaro significato patogenetico). L'identificazione di una positività comporta la definizione di un rischio di coppia che tenga in considerazione una più complessa combinazione di varianti patogenetiche sia causa di FC, sia causa di CFTR-RD;
 - *Coppie formate da un individuo della popolazione generale ed un familiare di affetto*: se per l'individuo della popolazione generale è indicato procedere con un test di I livello, i familiari di affetto presentano una probabilità più elevata di essere portatori ed è quindi indicato procedere con la ricerca mirata della variante patogenetica familiare oppure, in caso di esito negativo, con un test di I livello. Questo permette di ridurre sensibilmente il rischio di eterozigosi nel familiare ed il rischio di coppia. Nel caso in cui il soggetto affetto non sia genotipizzato è indicato procedere nel familiare inizialmente con un test di I livello e successivamente, in caso di esito negativo, con un test di II / III livello (vedi "Ricerca del portatore");
 - *Coppie di consanguinei*: è opportuno procedere con l'esecuzione di un test di I livello, con i limiti legati all'etnia dei pazienti testati (come descritto nel precedente articolo).

Alcuni aspetti da tenere in considerazione nell'esecuzione dei test genetici riguardano l'appropriatezza di alcune analisi:

- l'analisi dei tratti polimorfici (TG)mTn è indicata solo nell'ambito di un percorso diagnostico per CFTR-RD o per FC. Non è indicata invece in programmi di screening neonatale, di ricerca del portatore e di procreazione medicalmente assistita (PMA) a meno che il partner maschile, presentando CBAVD (assenza bilaterale dei vasi deferenti), rientri in un percorso diagnostico per CFTR-RD. In presenza di un tratto 5T è comunque sempre necessario caratterizzare il tratto polimorfico TG e l'eventuale presenza di varianti note per la formazione di alleli complessi (più varianti presenti sullo stesso allele);
- nell'ambito di un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA)/infertilità è indicato procedere con un test di I livello. Nel caso in cui il partner maschile presenti CBAVD è possibile procedere con indagini di II / III livello, avendo in questo caso uno scopo diagnostico;
- l'applicazione di analisi complesse (II – IV livello), soprattutto a scopo non diagnostico (riduzione del rischio riproduttivo), deve essere attentamente valutata e discussa nell'ambito della consulenza genetica per la possibilità di identificare varianti mai descritte in letteratura e/o dal non chiaro significato patogenetico e per le conseguenti implicazioni nel calcolo del rischio di coppia;
- negli individui con sospetta CBAVD è indicato procedere direttamente alle indagini di II / III livello proprio per l'estrema peculiarità dei genotipi che li caratterizzano;
- l'applicazione del test di I livello ad individui di etnie diverse da quella italiana deve tenere in considerazione la frequenza del portatore e la DR del pannello utilizzato nella popolazione in oggetto. Se la prima non è nota e la seconda risulta inferiore a 85%, al fine di garantire un rischio riproduttivo residuo di coppia uguale o inferiore a 1/777 (0,13%) è indicato procedere con indagini di II e III livello.

Nel prossimo articolo verrà approfondito il tema della refertazione dei dati genetici identificati attraverso l'applicazione



delle differenti strategie di ricerca mutazionale.

Tabella riassuntiva dell'applicazione pratica delle strategie di ricerca mutazionale

Livello di Analisi molecolare	Applicazione	Note
I livello	Soggetto della popolazione generale	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn / Considerare l'etnia del paziente
	Coppie della popolazione generale	Se maggiorenni ed in età riproduttiva / Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Definizione del rischio in coppie PMA	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn / non in presenza di CBAVD
	Partner di un portatore	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Consanguinei	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Iperecogenicità delle anse intestinali	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Screening Neonatale	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Sospetta FC	Tranne soggetti con CFTR-RD
	Diagnosi prenatale	In alternativa ricerca mirata delle varianti patogenetiche con sequenziamento diretto
	Genitori di affetto	In alternativa ricerca mirata delle varianti patogenetiche familiari con sequenziamento diretto
	Genitori di sospetto FC deceduto	Se non sono note le varianti patogenetiche del sospetto FC
	Genitori e/o Fratelli/Sorelle di affetto	In alternativa ricerca mirata delle varianti patogenetiche familiari con sequenziamento diretto
	Familiare di affetto/portatore di varianti note	In caso di negatività alla ricerca mirata con sequenziamento diretto della variante patogenetica familiare
	Familiare di affetto/portatore di varianti non note	Non indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
II e III livello	Sospetta FC con una sola mutazione identificata	E' indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Individui con CFTR-RD	E' indicata la ricerca dei tratti polimorfici (TG)mTn
	Genitori di sospetto FC deceduto	Se negativi al primo livello
	Familiare di affetto/portatore di varianti non note	Se negativi al primo livello
	Partner di affetti / CFTR-RD	Per ridurre sensibilmente il rischio residuo e/o di coppia
	Iperecogenicità delle anse intestinali	Se un membro della coppia risulta positivo
	Etnie particolari	Se non è possibile garantire con il I livello una DR>85% o un rischio residuo di coppia < 0,13%
IV livello	Sospetta FC con una sola mutazione identificata	Se negativi ai livelli precedenti
	Individui con CFTR-RD	Se negativi ai livelli precedenti
	Genitori di sospetto FC deceduto	Se negativi ai livelli precedenti
Indiretto	Diagnosi prenatale	In caso di coppia di portatori obbligati di varianti patogenetiche non identificate
	Genitori di affetto	Se una o entrambe le varianti patogenetiche non sono note

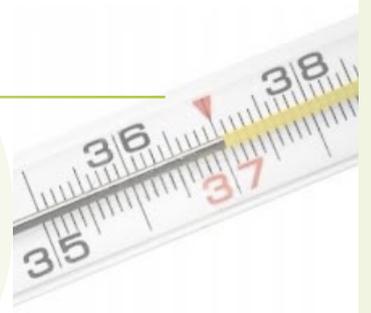
Luigi Porcaro, U.O.S Laboratorio di Genetica Medica, Milano
(luigi.porcaro@policlinico.mi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Analisi genetica in Fibrosi Cistica, Consensus 2019: <https://www.sifc.it/documenti-e-pubblicazioni/linee-guida/>
2. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:51-65
3. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153-73
4. Lucarelli M, et al. A new targeted CFTR mutation panel based on Next-Generation Sequencing technology. *M J Mol Diagn* 2017 Sep; 19(5):788-800
5. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6:387-391
6. Ogino S, Wilson RB, Grody WW. Bayesian risk assessment for autosomal recessive disease: fetal echogenic bowel with one or no detectable CFTR mutation. *J Med Genet* 2004; 41:e70
7. Castellani C, Picci L, Tridello G, et al. and the Veneto CF Lab Network. Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening. *Genet Med* 2016; 18:145-151
8. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S86-S102

CASO CLINICO

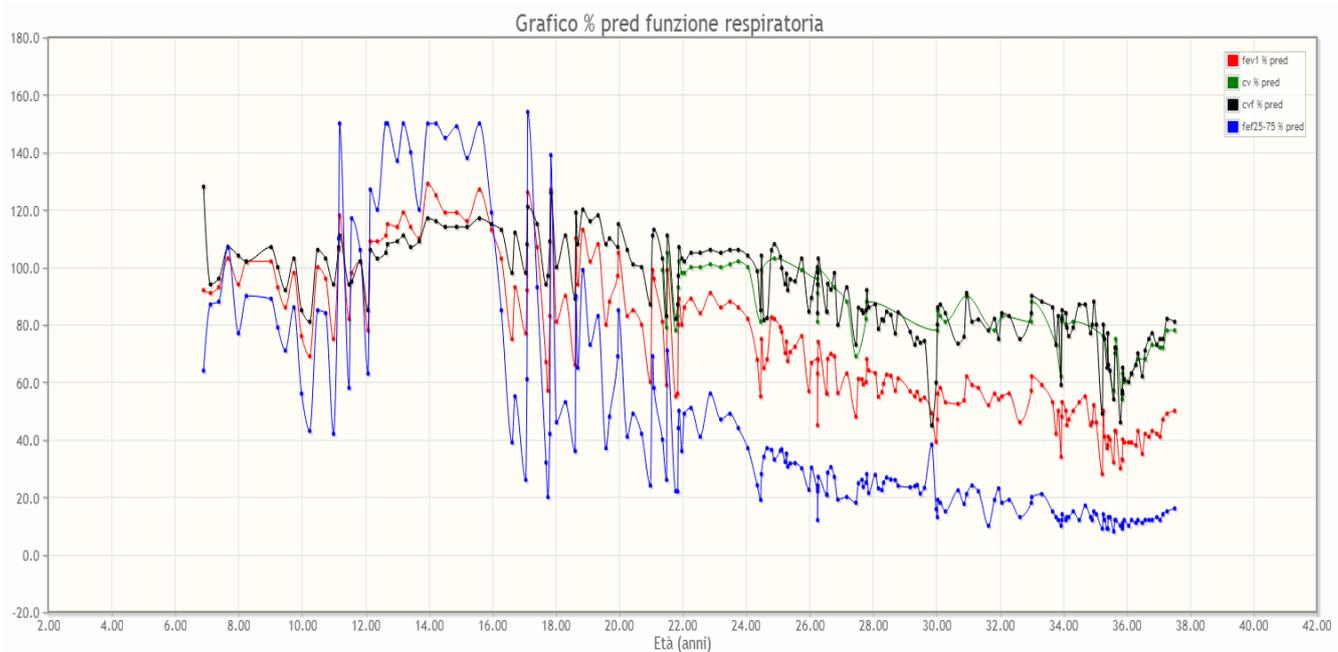
A cura di: M. Ros



Caso clinico n. 38: Il modulatore è la soluzione di tutto oppure può...

Paziente di 37 anni con insufficienza pancreatica, diabete in terapia insulinica dall'età di 17 anni, buono stato nutrizionale, broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado grave (FEV1 medio ultimi 12 mesi 42% pred)(Figura), ipossiemia lieve (paO₂ 65 mmHg) in supplementazione notturna (O₂ 1 L/min), colonizzazione cronica delle vie respiratorie da *Pseudomonas aeruginosa* (pregressa colonizzazione da MRSA), frequente riscontro di *Aspergillus fumigatus*, micobatteriosi atipica (*M. abscessus*) dal 2013, resistente a tentativi di eradicazione. Inoltre spiccata iperreattività bronchiale per cui ha sospeso farmaci in aerosol, inclusi broncodilatatori, mucolitici e antibiotici tanto da rendere la paziente cortico-dipendente.

Andamento della funzione respiratoria



Frequenti esacerbazioni respiratorie (1 al mese), che si manifestano con progressivo peggioramento della tosse, che ha carattere irritativo, a volte pertussoidi, molto disturbante il sonno e la vita di relazione. La risposta alla terapia antibiotica per os/ev è rapida e buona, ma dà regressione dei sintomi per 2 settimane circa. Non miglioramento della recidiva di tosse dopo trattamenti prolungati con cortisonici (sia per os che aerosol), broncodilatatori (test alla metacolina negativo, non effetto del broncodilatatore sulla spirometria, non atopia), mucolitici (Dnase compreso) ed azitromicina assunta per 4 anni e sospesa per forti epigastralgie. Una ph-metria è risultata non significativa.

Da agosto 2020 in terapia con Trikafta in regime di ricovero. Da allora non più esacerbazioni respiratorie, regressione praticamente completa dell'iperreattività bronchiale, sospensione dell'ossigeno notturno, incremento funzionale (Figura). Visto il miglioramento clinico è stato sospeso in circa 1 mese il cortisonico orale. Dopo circa 2 mesi dall'inizio del trattamento con modulatore progressivo aumento di dolori articolari ai 4 arti, soprattutto arti inferiori associati a probabili nevralgie che lei riferisce come "punture di spilli". Tale quadro clinico è così intenso da allentare la paziente e limitare anche le normali attività quotidiane. Eseguiti esami ematici di controllo risultati nella norma, compreso CPK e screening allargato per patologie reumatologiche e immunologiche. Esame neurologico negativo. Mancata risposta a terapia antiinfiammatoria e buona risposta alla terapia cortisonica orale. Ripresa della stessa sintomatologia alla riduzione del prednisone.

Quesito clinico: È imputabile l'importante sintomatologia dolorosa (mialgie ed artralgie) all'inserimento nella terapia della tripla combinazione di modulatori?

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

1. Considerando che si tratta di una paziente con diabete in terapia da lungo tempo (20 anni) occorre considerare ed escludere l'insorgenza di una neuropatia diabetica, favorita da una predisposizione genetica individuale.
2. Penserei al trattamento con cortisone di lunga durata e alla cortico-dipendenza: ciò potrebbe avere creato una sindrome da deprivazione cortisonica. Si sarebbe verificata cioè una insufficienza surrenale per persistenza della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, indotta dagli steroidi somministrati a lungo termine. È necessario consultare un endocrinologo.
3. Negli studi clinici con modulatore non è stato rilevato questo specifico effetto collaterale, ma abbiamo informazioni sul farmaco modulatore di CFTR solo per 6 mesi e nei soggetti con malattia polmonare lieve o moderata. Non conosciamo i suoi effetti negli individui con malattia polmonare severa. La relazione temporale tra introduzione del farmaco modulatore ed il dolore fa pensare ad un ruolo del farmaco. Dobbiamo anche considerare che con i modulatori la cefalea o dolori addominali non sono infrequenti. Si può provare la sospensione del modulatore come criterio ad juvantibus e segnalare ad AIFA il probabile effetto collaterale, proprio perchè importante.
4. Il dolore sembrerebbe di natura neuropatica anche considerando la sua diffusione e la scarsa risposta ai farmaci antidolorifici. Si tratta di un tema poco considerato e valutato ma una recente review pone l'attenzione sulla relazione tra eccitabilità dei neuroni e le variazioni nel trasporto anche del cloro a livello neuronale (vedi riferimento bibliografico 2). Occorre richiedere una consulenza neurologica con uno studio neurologico approfondito in presenza ed assenza del farmaco modulatore. Alla luce della gravità dell'effetto collaterale è rilevante segnalarlo ad AIFA e raccogliere le segnalazioni al riguardo.
5. Il sintomo dolore si verifica in una situazione polmonare di grado severo, caratterizzata da cortico-dipendenza. Il dolore ha caratteristiche di mialgia ed artralgia con associata sensazione di "punture di spillo". Sembrerebbe un dolore neuropatico. Il quadro infiammatorio, alla sospensione del cortisone, potrebbe essere rimerso: l'ipotesi è che le citochine e forse particolari citochine potrebbero aver aumentato l'eccitabilità dei neuroni e quindi provocato un dolore di natura neuropatica. Questo è un tema poco noto e da studiare: conviene consultare gli immunologi e prevedere una diagnostica specifica accurata.

Mirco Ros, Servizio di Supporto Fibrosi Cistica, Treviso
(mirco.ros@aulss2.veneto.it)

Riferimenti bibliografici

- Middleton PG, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381:1809-1819
- Hejerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. 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. *Lancet* 2019; 394:1940-1948
- Wilke BU, Kummer KK, Leitner MG, Kress M. Chloride – The underrated ion in nociceptors. *Front Neurosci* 2020; 14:287 (doi: 10.3389/fnins.2020.00287)

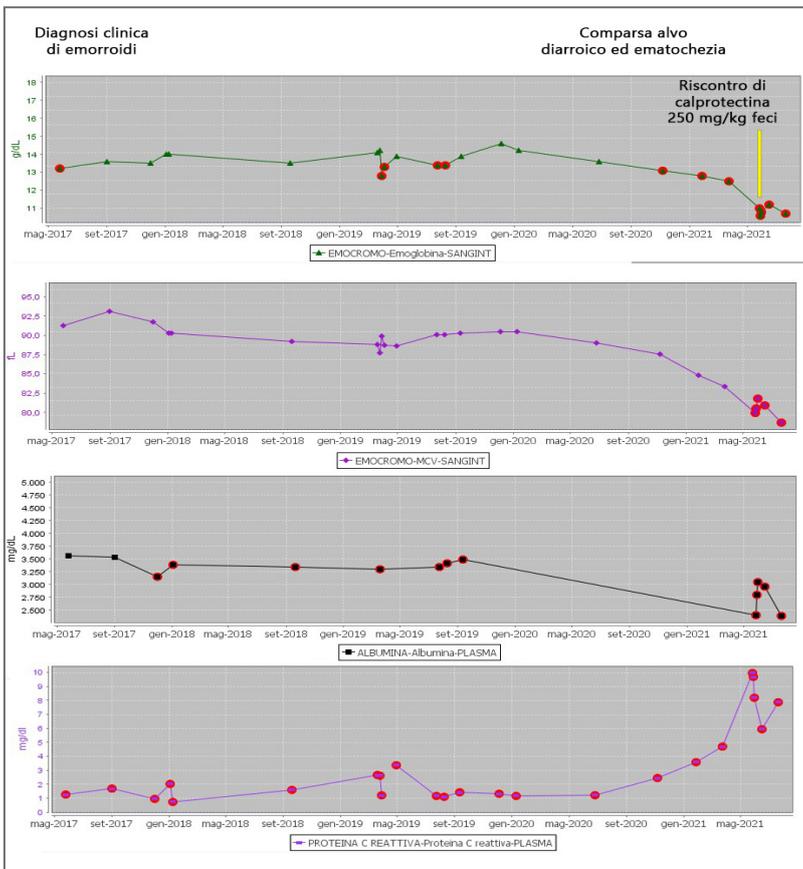
ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro



Una complessa diagnosi di morbo di Chron?

Paziente affetto da FC di 35 anni con insufficienza pancreatica (genotipo G85E/2372del8), ileo da meconio alla nascita, diabete dal 2018 in trattamento con insulina (Tresiba), malattia polmonare severa (FEV1 40 % pred.) con infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* dal 2013 al 2016, poi riscontro unico nel 2019. Nel 2017 diagnosi clinica di emorroidi (sangue occulto), dal settembre 2020 lieve e progressiva anemia; nel dicembre 2020 comparsa di episodi diarroici associati ad ematochezia e dolore in regione anale con riscontro di ragade.



Persistenza del dolore in regione anale e nel gennaio 2021 alla RM sospetto di piccolo accesso del canale anale. Il mese successivo all'anoretoscopia riscontro di "multiple skin-tags perianali" e "ampia ragade alle ore VI...". Nel marzo riacutizzazione del dolore in regione anale, fuoriuscita di pus e febricola: il proctologo prescrive terapia antibiotica per os e programma l'intervento chirurgico. Nel maggio ricovero per ciclo di terapia antibiotica in previsione dell'intervento chirurgico; riscontro di aumento della calprotectina fecale da 15 a 250 mg/kg feci ed incremento degli indici di flogosi (Figura 1). Nel giugno 2021 escissione della ragade e anoplastica secondo Arnous con segnalazione di severa infiammazione della mucosa. Per sospetto di malattia infiammatoria (vedi anche la persistenza degli indici di flogosi e l'anemizzazione – Figura 1) intestinale eseguiva colonscopia (Figura 2).

Figura 1 - Dall'alto al basso: andamento di emoglobina, volume globulare medio (MVC), albuminemia e PCR

È stata posta diagnosi di Morbo di Chron (CD). La diagnosi di CD in FC può risultare particolarmente subdola in quanto le caratteristiche precoci del CD possono essere mimate dalla sintomatologia intestinale correlata a FC. In particolare, l'aumento della calprotectina, degli indici di flogosi e l'anemia possono essere presenti in entrambe le condizioni. L'età media di insorgenza di CD risulta essere lievemente ridotta nei pazienti con CF. L'incidenza di Crohn in FC ha dato risultati contrastanti: da un rischio 10/15 volte maggiore di sviluppare la malattia di Crohn nei soggetti FC ad un rischio aumentato di 7 volte. È stato descritto un maggior rischio di Crohn nei pazienti con ileo da meconio alla nascita.

Non vi è chiara evidenza del possibile meccanismo eziopatogenetico. Da un punto di vista genetico CFTR è presente sul cromosoma 7 vicino ad una regione correlata con un'aumentata suscettibilità ad IBD. Ciononostante, è presente corpusca evidenza circa il ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali.



Figura 2 - Fotogrammi acquisiti nel corso dell'esame endoscopico. Riscontro di "minima lesione protrudente ulcerata rivestita da mucosa con aspetto ad acciottolato coinvolgente la valvola ileocecale. Al livello del sigma presenza di micropolipo, asportato con pinza. A livello rettale, negli ultimi 3 cm mucosa iperemica con sparse ulcere su cui si eseguono biopsie; canale rettale rivestito da mucosa ulcerata". L'esame istologico ha mostrato "mucosa rettale con infiammazione cronica lieve-moderata, transmucosale, focalmente attiva anche con microascessi criptici... Si osservano focalmente granulomi confluenti anche con cellule giganti". Per il micropolipo diagnosi di adenoma tubulare del sigma con displasia di basso grado, non cancerizzato.

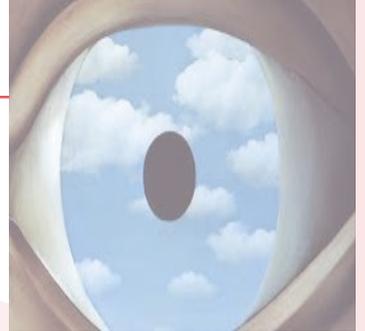
In FC sono descritti alterazioni del pH luminale, bacterial overgrowth ed alterazioni del microbioma. La riduzione dell'eterogeneità della componente microbica intestinale caratterizza la "disbiosi" o "microbiota patologico". Sono stati descritte alterazioni simili tra il microbiota dei pazienti con FC e quello con Chron.

Inoltre, studi in vitro hanno ipotizzato un ruolo della CFTR nel ridurre la rigenerazione tissutale e aumentare la permeabilità intestinale. Quest'ultima rappresenta un altro meccanismo chiave in grado di aumentare il contatto tra il sistema immunitario e il carico antigenico enterico aumentando il rischio di indurre un quadro proinfiammatorio tipico delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Alessio Conte, Daniele Caratozzolo, Centro Reg. di Riferimento Fibrosi Cistica, Genova
(alessioconte.1995@gmail.com) (danielecaratozzolo@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Safar B, Sands D. Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20(4):282–93
2. Lloyd-Still JD. Crohn's disease and cystic fibrosis. *Dig Dis Sci* 1994; 39(4):880–5
3. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramirez MD. Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2018. <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=685768749231-414270193169>
4. Baxter PS, Dickson JA, Variend S, Taylor CJ. Intestinal disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1988; 63(12):1496–7
5. Bresso F, Askling J, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Rizzetto M, et al. Potential role for the common cystic fibrosis $\Delta F508$ mutation in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(5):531–6
6. Bahmanyar S, Ekblom A, Askling J, Johannesson M, Montgomery SM. Cystic fibrosis gene mutations and gastrointestinal diseases. *J Cyst Fibros* 2010; 9(4):288–91
7. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(7):813–9
8. Barrasa JI, Olmo N, Pérez-Ramos P, Santiago-Gómez A, Lecona E, Turnay J, et al. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells. *Apoptosis* 2011; 16(10):1054–67
9. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21):2066–78
10. Henen S, Denton C, Teckman J, Borowitz D, Patel D. Review of gastrointestinal motility in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; S1569199321001739
11. Vernocchi P, Del Chierico F, Russo A, Majo F, Rossitto M, Valerio M, et al. Gut microbiota signatures in cystic fibrosis: Loss of host CFTR function drives the microbiota enterophenotype. *PLoS One* 2018; 13(12):e0208171
12. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018; 24(4):392–400
13. Enaud R, Hooks KB, Barre A, Barnette T, Hubert C, Massot M, et al. Intestinal inflammation in children with cystic fibrosis is associated with Crohn's-like microbiota disturbances. *J Clin Med* 2019; 8(5):645
14. Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, Keely S, Keely SJ. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314(3):G378–87



La grammatica della Bioetica: “attendere-aspettare”.

Introduzione

Procedendo nel percorso narrativo della “grammatica della Bioetica”, ci accingiamo ad esplorare le diverse sfumature del verbo **ATTENDERE/ASPETTARE** (sinonimi), dopo le precedenti analisi dei verbi **CHIEDERE** e **CAPIRE**. Ricordiamo che i contributi che seguiranno appartengono ad esperienze professionali ed esistenziali diverse, ma sono collegate tra loro dal filo rosso della parola chiave prescelta, assegnata agli autori come unica indicazione di narrazione.

Il nostro vocabolario etico-FC si arricchisce di un nuovo termine, un verbo di cui tutti abbiamo fatto e facciamo esperienza: cercheremo di cogliere tra le righe delle narrazioni in ambito FC, le sfumature, le criticità e le possibili indicazioni operative che da esso emergeranno. Come per i precedenti verbi, ci soffermiamo brevemente sull’etimologia e quindi sul significato letterale (<https://dizionario.internazionale.it>).

Etimologia:

ASPETTARE dal latino *expectare*, composto di *ex* (‘da’, ‘fuori’) e *spectare* (‘guardare’).

ATTENDERE dal latino *attendere*, composto di *ad* (‘verso’) e *tendere* (‘rivolgere l’animo a...’)

Significato: 1. attendere che si verifichi un evento, una circostanza o che arrivi qualcosa o qualcuno; 2. attendere nella speranza di ricevere o di ottenere qualcosa; 3. rinviare un’azione subordinandola a un altro fatto.

Il verbo può essere usato in varie forme: il soggetto **ATTENDE** qualcosa/qualcuno; il soggetto è **ATTESO** da qualcuno, il soggetto **SI ATTENDE** qualcosa per se stesso, per suo interesse. Dal verbo deriva il sostantivo **ATTESA**, il cui contenuto ci rimanda al futuro e all’immaginazione.

Possiamo quindi legittimamente “aspettarci” che le narrazioni che leggeremo, avranno il colore e il profumo del futuro e si incroceranno sicuramente con altre parole chiave che abitano quel mondo. Anche molti modi di dire della lingua italiana includono questo verbo (*aspettare il Messia, aspettare la manna dal cielo, aspetta e spera, aspettare al varco, aspettare un bambino*, ecc.), sintetizzando contenuti ben più complessi; contributi più specifici giungono anche dalla mitologia, dalla filosofia e dalla psicologia, in quanto, come è facile intuire, questo verbo ha a che fare in profondità con l’esistenza umana.

È proprio ciò che ci accingiamo a fare con le seguenti narrazioni: proveremo a “tendere verso” di esse, estendendo noi stessi, dilatando il nostro mondo per far entrare ed accogliere quello degli altri.

Buona lettura!

I. ASPETTARE/RSI E NON ASPETTARE/RSI: LE STORIE DEL MONDO FC

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Lucanto Maria Cristina, Centro FC di Messina)

Da qualche settimana c’è fermento nell’aria. L’**allegria** che si prova prima di una grande festa... quando si ha la percezione che l’**ATTESA** sarà premiata dalla felicità di chi in passato ha pianto lacrime amare per un figlio per il quale non vedeva futuro. È in questo contesto che è avvenuto un incontro il cui carico emotivo mi porto dentro e che alimenta ogni giorno la mia **speranza** di vedere tutti con la stessa **allegria** negli occhi. Chi si è occupato di Fibrosi Cistica in passato porta in sé il dolore e la **disperazione** di quanti non ce l’hanno fatta. I volti, gli occhi, le lacrime, i sogni sono scolpiti nella mia mente e nel mio cuore ed hanno contribuito a trasformarmi in altro dal medico che immaginavo potessi diventare (**ASPETTARSI di diventare**).

Sono le 7.30 di una mattina come le altre, monotona, fatta di carte da firmare, di e-mail da controllare..., la parte noiosa del mio mestiere. Mi sento felice solo quando incontro i pazienti e condivido con loro i dubbi, le **speranze**, il coraggio e il bisogno di **sperare** in un futuro diverso (**ATTENDERE insieme**).

La prima visita di stamattina è quella di un ragazzo di 14 anni. Questa la sua Famiglia: due genitori laboriosi, umili, coraggiosi, uniti da un profondo amore, unico collante questo per resistere al dolore per un figlio malato **senza speranza**; un fratello ed una sorella. Vivono in un piccolo paese più vicino all’Africa che all’Italia. Ogni visita fino ad oggi è stata scandita dal **dubbio** sul futuro (**cosa ci ASPETTERA?**): un figlio diverso **dipendente** dai trattamenti, che non è **autonomo** come gli altri fratelli. Il pensiero della **morte** è

sempre lì... fa capolino fra le parole non dette.

Da tempo inizio le visite dando un'occhiata alla mutazione genetica responsabile della malattia. Ho l'elenco dei pazienti dentro la mia moleskine che non lascio mai. Mi aiuta in parte a non **disperarmi...**

I miei occhi hanno un guizzo di gioia. Credo che la mamma lo abbia percepito, anche se non ne capisce il motivo... almeno per adesso. Ryan è suscettibile di trattamento con Kafriol

Mi sistemo meglio sulla sedia... è una notizia troppo bella e devo contenere la mia gioia (**ASPETTARE a manifestare** apertamente un'emozione), altrimenti non riuscirò a comunicarlo efficacemente. La madre è sola in ambulatorio - le direttive aziendali legate alla pandemia non ci permettono per il momento di fare entrare entrambi i genitori (uno dei due genitori deve **ASPETTARE fuori**) - porta con sé tutto il peso di questa lunga **ATTESA** che parte da lontano, da quando a Ryan, a meno di un mese dalla nascita, abbiamo diagnosticato la Fibrosi Cistica.

Inizio a parlare e dopo qualche secondo vedo lente le lacrime scendere lungo le sue gote; continua a piangere. Non chiede, ma **ATTENDE** paziente che tutte le lacrime sgorghino dai suoi occhi, come chi vive una lunga, interminabile **ATTESA**. E continua a piangere e io ascolto (**ASPETTARE A PARLARE**) questo silenzio pieno di **vita**.

Ryan è confuso e io lascio (**ASPETTO AD INTERVENIRE**) alla madre la possibilità di spiegargli cosa stia accadendo. Lei dice: "Sai Ryan, sai quando la mamma non ti permette di andare al mare con i tuoi amici e tu ti disperisci? Ecco, adesso potrai farlo".

Proprio la **sorprendente** semplicità di questa affermazione che racchiude un dolore che viene da lontano, che disorienta e rende tristi, fragili, impotenti, contiene la ricompensa dell'**ATTESA**. La signora mi chiede solo se può uscire per raccontarlo al suo compagno di vita. Li raggiungo dopo qualche minuto (**ASPETTARE** per rispetto della privacy) e la scena è la stessa: solo questa volta piangono insieme.

INFERMIERA FC (Di Toppa Maria Vittoria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)

Nella mia esperienza ventennale in ambito pediatrico e nello specifico in Fibrosi Cistica (FC), mi sono sempre presa carico del paziente, della sua famiglia e comunque di un caregiver. Una volta mi chiesero cosa **MI ASPETTASSI** dal lavoro che ho scelto di fare: sicuramente nulla che possa quantificarsi in qualcosa di materiale, certamente **MI ASPETTO** un "piacere immateriale" che faccia stare bene il mio "io". **MI ASPETTO** gratitudine che non si manifesti in gesti materiali, ma in quel piacere che ognuno di noi almeno una volta nella vita prova nell'aiutare qualcuno. Ho la fortuna di provare questa sensazione molto spesso, forse per la particolarità proprio del mio lavoro d'infermiera. Alcuni mesi fa la cosa si è ripetuta. Una sera, mentre mi riposavo dopo una faticosa giornata di lavoro, sono stata contattata tramite messaggio dalla compagna di una paziente con FC. Chiedeva di potermi parlare con urgenza.

Sinceramente quella sera **MI ASPETTAVA** una serata di relax, fatta di divano ed un buon film, invece la compagna di una paziente adulta che seguo da quando era una bambina, aveva bisogno di me. Capita di sovente che i pazienti mi chiamino per problematiche più o meno complesse, che posso magari risolvere o in caso contrario fare da intermediaria con i medici o le altre figure professionali del team di cura. Ho letto con attenzione il messaggio e al termine sono rimasta alquanto sorpresa: **MI ASPETTAVO** un problema di natura sanitaria, questioni strettamente legate alla patologia, invece mi chiedeva di aiutarla per problemi nel loro rapporto di coppia. Valeria, così la chiamerò, mi aveva scritto "Sono **DISPERATA**". Mi sono quindi messa in contatto con lei. Dopo avermi chiesto mille volte scusa per il disturbo che mi stava arrecando, mi ha detto che aveva pensato a me, come la persona che avrebbe potuto aiutarla e consigliarla su come risolvere questo problema di coppia con Sara. "Era la prima volta che qualcuno mi cercava per questioni non legate all'ambito sanitario della patologia FC". La storia tra Valeria e Sara va avanti da qualche anno, come tutte le storie d'amore è iniziata tra **l'allegria, la speranza, la gioia di vita**. Entrambe, come tutti gli innamorati **SI ASPETTAVANO** di vivere un amore sereno. Sara fin da subito ha raccontato a Valeria della sua malattia, rendendola partecipe della sua **vita** fortemente condizionata da una patologia cronica, molto impegnativa come la FC. Una patologia che ruba il "tempo di vita". Valeria ha accettato Sara e la FC. L'ha fin da subito accompagnata ad ogni controllo e durante i molti ricoveri in ospedale. Le sue attenzioni hanno inciso in modo positivo nella vita e nella salute di Sara. Da quanto ha iniziato a frequentare Valeria, Sara è diventata autonoma e indipendente, nella gestione della FC. Ha acquisito la sua **autonomia** anche rispetto ad una famiglia forse troppo presente, troppo protettiva che non le ha permesso di crescere e di camminare da sola. Valeria mi ha raccontato che Sara non ha mai gestito la sua malattia, non era in grado di prepararsi i farmaci da sola, di dividersi le compresse da assumere durante la giornata. Tutto ciò veniva gestito sempre da sua madre. Valeria e Sara, pur tra mille difficoltà, sono riuscite ad andare a vivere insieme da qualche mese. Una delle difficoltà che hanno dovuto affrontare, mi ha detto Valeria, è stato il rapporto con la famiglia d'origine di Sara, una famiglia composta da genitori anziani e da fratelli poco presenti. Sara quindi si sente in colpa per aver lasciato i suoi genitori da soli e loro non fanno nulla per alleggerire questa sua sensazione. Inoltre, il papà di Sara non ha mai accettato in pieno le scelte di **vita** della figlia. La mamma invece, continua ad essere presente in modo predominante nelle decisioni di Sara; durante uno degli ultimi ricoveri, si è addirittura presentata in ospedale per stare lei con la figlia, mandando via Valeria.

Valeria mi ha poi detto che Sara, da qualche giorno, ha deciso di tornare a vivere a casa con i suoi genitori. Lei purtroppo stava vivendo questo allontanamento con **disperazione**. Non avevano litigato, ma Sara si era nuovamente fatta convincere dai suoi genitori a tornare a casa. Valeria vedeva la loro "**nuova vita**" andare a rotoli, nonostante che lei si fosse completamente data a Sara ed alla sua malattia, l'avesse supportata nei momenti difficili e l'avesse resa **autonoma**.

Ho ascoltato Valeria per più di un'ora: nelle sue parole e nelle sue pause ho avvertito la **disperazione** di essere stata abbandonata, ma, nello stesso tempo, la **speranza** che Sara, amandola, sarebbe tornata sui suoi passi.

In quei momenti, mentre ascoltavo senza mai interrompere, mi chiedevo come poterle aiutare. Io, abituata a risolvere problemi pratici di natura sanitaria, questa volta mi trovavo di fronte chi aveva bisogno di consigli, soluzioni che normalmente possono dare gli psicoterapeuti di coppia. A questo punto della conversazione con Valeria, non sapevo cosa **ASPETTARMI** da me stessa, non immaginavo cosa la mia testa ed il mio cuore mi avrebbero fatto rispondere a questa richiesta di aiuto. Dopo averla ascoltata, mi sono sentita di darle solo consigli come una buona amica. Le ho detto anzitutto di non smettere di amare Sara, perché il loro amore avrebbe vinto su tutto. Questo sarebbe stato un momento transitorio della loro **vita** di coppia e che la loro storia avrebbe avuto sicuramente



una seconda opportunità. Le ho consigliato anche di non sostituirsi alla mamma di Sara ossia di non diventare una seconda mamma per lei, ma di essere solo la sua compagna. In quanto Sara, dopo tanti anni, stava finalmente tentando di “tagliare il cordone” con una madre “chioccia” e stava iniziando a camminare da sola, a pensare con la sua testa, a gestire in modo **autonomo** la malattia ed i farmaci, non aveva bisogno di una seconda mamma, ma di una compagna di **vita**, con la quale condividere ed affrontare momenti più o meno felici, più o meno facili. Le ho consigliato di supportarla specialmente ora che era tornata a casa dei suoi, di condividere la sua scelta, perché Sara, prima o poi, sarebbe tornata su i suoi passi. Infine le ho consigliato di parlare con le psicologhe del centro di cura che seguono Sara, per avere un supporto psicologico di coppia. Al termine della lunga telefonata ho ripensato a tutta la conversazione e devo dire di essere rimasta stupita di me: sinceramente non **MI SAREI MAI ASPETTATA** di saper gestire una situazione del genere, una situazione privata molto particolare di persone solo “conoscenti”. **MI SAREI ASPETTATA** invece che Valeria chiedesse aiuto direttamente alle psicologhe del centro o magari a qualche amico/a più vicino alla coppia. Sono trascorsi due mesi da quella chiacchierata e ho rivisto Valeria e Sara in occasione di una festa: sono stata molto felice e soddisfatta, perché sono tornate insieme ed hanno deciso di sposarsi. Con loro c’era anche la mamma di Sara. Secondo me Valeria è stata “grande” nell’aspettare Sara, nel non lasciarla sola in quei momenti di difficoltà e di aver saputo coinvolgere nel giusto modo sua madre nella loro **vita**. Sara finalmente è **diventata autonoma**, non dipende più né da sua madre né dalla sua compagna. Sara ora **dipende** solo da sé stessa. Naturalmente ha tutto l’appoggio ed il supporto della sua compagna.

La sera che le ho riviste alla festa, forse **MI ASPETTAVO** più gratitudine, almeno un grazie. Ciò non è accaduto in modo verbale, ma voglio credere che ci sia stato dietro il loro splendido sorriso. Non sempre si riceve in cambio quello che inconsciamente **CI SI ASPETTA**, spesso i grazie bisogna coglierli nei piccoli gesti. Non avrò ricevuto quello che **MI ASPETTAVO**, ma questo mio intervento mi ha reso estremamente soddisfatta ed appagata. Credo di aver fatto la cosa giusta. Anzi, sicuramente **MI ASPETTAVO** una pace interiore, dopo aver aiutato queste due persone e così è stato. È sempre bello poter aiutare qualcuno e quello che mi ha ripagato di più in questa storia è stato vedere il sorriso e la felicità negli occhi di Valeria e Sara. L’amore vince sempre su tutto.

1.2 Le storie dei pazienti FC e del loro mondo affettivo

PAZIENTE FC (Rossana)

Quello di giugno era un ricovero che rimandavo da tempo (**ASPETTARE**); le precoci ricadute in seguito ai precedenti cicli in vena e la dolorosa esperienza di una degenza in piena pandemia trascorsa **lontano** dalla mia bambina, stavano, senza che me ne accorgessi, tessendo le fila di un’angoscia senza nome.

Tentai di mettere a tacere il mio malessere, fino a quando lui mi mise alle strette (**NON POSSO PIU’ ASPETTARE**). Un ricovero più “**ingiusto**” del solito: avevo realmente creduto di potercela fare da sola e di riuscire a portare a termine un importante lavoro per il quale avevo firmato un contratto.

Nonostante chiari ed evidenti segni di riattivazione respiratoria, non ero, a differenza del solito, consapevole del mio stato di salute; mi sentivo particolarmente **confusa**.

A distanza di circa 5 giorni, durante una visita, la dottoressa mi comunicò la necessità (**NON SI PUO’ ATTENDERE altro tempo**) di effettuare una TAC al torace per stabilire eventuali interventi, essendo presenti alterazioni strutturali avanzate.

“Si tratta di una fase critica - disse con tono deciso- che potrebbe degenerare senza nemmeno rendersene conto”.

Tra le tante parole di quel suo intervento, sentii per la prima volta prospettarmi la presenza delle mie paure più grandi: ossigeno e trapianto (**COSA MI ASPETTERA’?**).

Non importa quanto **vicino** o **lontano** fossero quei momenti, quelle parole riguardavano me.

CURANTI FC

- Gestire il carico emotivo legato alle storie dei pazienti
- Immaginare/Aspettarsi di diventare un certo tipo di curante...
- Sentirsi trasformati dalle storie dei pazienti
- Vivere senza felicità la parte più burocratica della professione
- Vivere con felicità la relazione di cura
- Attuare strategie per non disperare
- Aspettarsi un po’ di felicità per chi ha pianto
- Attendere insieme ai pazienti (condividere le speranze)
- Aspettare a manifestare apertamente emozioni
- Cercare strategie per una comunicazione efficace
- Aspettare a parlare (ascolto)
- Aspettare ad intervenire per lasciare spazio ad altri (genitori)
- Aspettare, restare un passo indietro per rispetto della privacy del paziente e della loro famiglia
- Leggere le emozioni negli occhi dei pazienti
- Cercare di accogliere il dolore altrui
- Cercare le parole giuste/Tacere
- Ascoltare la paura dei pazienti/ascoltare la propria paura
- Ricercare un equilibrio emotivo

PAZIENTE

- Aspettare: rimandare le scelte difficili
- Non poter più aspettare: la malattia mette alle strette
- Cosa mi aspetterà?: timore, paura, angoscia
- Non me lo aspettavo: sentirsi sorpresi per cose in realtà conosciute (il peggioramento della malattia coglie sempre di sorpresa)
- Non aspettare tempo: non perdere opportunità di vita
- Aspettare a lungo una figlia: desiderio di maternità
- Attendere a lungo buone notizie: speranza
- Attendere ad agire: prendersi gioco del tempo
- Attendere, tendere verso: ricerca di senso
- Attendere cose dalla vita: accogliere gli eventi in modo non passivo, cercando di imparare
- Non aspettare più: svegliarsi da un “coma emotivo”
- Non aspettare: vivere il presente, ma aperti al futuro
- Aspettarsi un futuro migliore: credere nella ricerca

Per quanto possa sembrare assurdo, ho sempre vissuto la mia vita con la consapevolezza che certe cose sarebbero potute accadere e non che sarebbero certamente accadute. Non ancora, non adesso.

NON ME LO ASPETTAVO: ebbi la sensazione di apprendere, per la prima volta, cose che non avevo mai saputo. Sentivo di dover trattenere dentro quattro mura un dolore troppo grande, al punto di desiderare più di ogni altra cosa correre a casa (**NON ASPETTARE** tempo) ed abbracciare forte mia figlia, per non perdere ulteriori attimi di lei e di “noi”.

La **paura della morte** e una rabbia intensa cominciarono a rendere più nitida quell’angoscia che da mesi cresceva dentro me e per la quale stavo rimandando (**ATTENDERE** a fare) un qualcosa che in fondo fingeva di non sentire e non sapere.

Ero in conflitto con la mia maternità, non volevo fare i conti con la possibilità di “lasciare” mia figlia; dopo averla tanto desiderata (**ATTESA** non solo in senso temporale) e messa al mondo, vivevo con un profondo senso di colpa tutto ciò che, a causa della malattia, avrebbe potuto farla soffrire.

Ho creduto di poter prendermi gioco del tempo (**ATTENDERE** a fare), ma non avevo compreso che il mio voler essere a tutti i costi presente “oggi” con lei, era la faccia di una medaglia al cui lato opposto il “domani” non era neanche contemplato.

La TAC si rivelò meno grave di quanto temuto (**ATTESO**), ma questo mi diede sollievo soltanto in parte. Da quel momento avevo toccato con mano il mio dolore e la mia identità, ancora una volta, andava incontro ad una trasformazione.

Mi misi alla ricerca (**TENDERE** verso) di quel “senso” che da sempre mi accompagna come filosofia di vita: la possibilità di credere in una connessione suprema con l’universo e, attraverso questa sinergia, accogliere e cogliere con fiducia tutti gli eventi, dotandoli di un significato più ampio.

Mi ripeto sempre che nulla accade per caso e questo mi aiuta a non sentirmi “vittima” della mia stessa **vita**; dopo lo sgomento iniziale, so che ho sempre qualcosa da apprendere, da dare o ricevere.

Quella volta sentii di aver ricevuto un grande dono: quello di potermi “svegliare”, grazie a chi si stava prendendo cura di me, da un profondo coma emotivo.

Sono profondamente grata a quel ricovero, ai medici che rimettendomi con i piedi per terra, con chiarezza, dedizione e profondo garbo, mi hanno aiutata a vivere nel “qui e ora”, senza tuttavia smettere di credere in un **futuro** migliore (**ASPETTARSI** qualcosa).

Un futuro che affido alla **ricerca**, promettendomi di mettercela tutta per vincere questa battaglia.

AMICO DELLA PAZIENTE (Paolo)

“Paolo... sto perdendo il controllo”. Questa è una parte del messaggio audio della mia amica ricevuto durante un suo ricovero.

La mia mente si paralizza, la salivazione si blocca, le dita non riescono ad accarezzare il display del telefono per tradurre emozioni in parole. **NON ME LO ASPETTAVO.**

La **lontananza** rende impossibile ogni gesto, ogni espressione non verbale di presenza, ma io sento di volerle stare vicino.

I medici chiedono spesso “sei un familiare?”, come se questa fosse l’unica condizione capace di giustificare un’attenzione, una richiesta di informazioni, un contatto. E allora per un amico, quello che resta e fa la differenza è la connessione emotiva, esistenziale, profonda.

Un amico, un vero amico di una persona che combatte con la FC, non lascia sola la sua amica nella stanza di ospedale durante un ricovero. Cerca di essere presente con costanza non ossessiva, con leggerezza non superficiale, con profondità non eccessiva.

È difficile starle vicino. Non mi aggrappo ai bollettini medici, all’esito degli esami, a prognosi, decorsi o altri aspetti clinici, ma mi connetto a lei, al suo sentire, ai suoi desideri (**ATTESE**), a quei **dubbi** e quelle paure che solo se la tua amica è a suo agio è capace di ammettere. Quelle **paure** (**ATTESE**) che una volta condivise vengono affrontate, messe da parte (**IN ATTESA**), riprese, dominate. A volte sostituite da quegli sprazzi di quotidianità, altre volte messe al muro con la pianificazione di progetti pronti a mettere in un angolo la malattia.

Poi, nella reciprocità dell’amicizia vera, c’è spazio per me, per quello che provo o faccio, per la condivisione di quelle chiacchiere da caffè che si spalmano in una conversazione WhatsApp o in una breve telefonata improvvisa (**INASPETTATA**). La bellezza di un’amicizia è l’assenza di unilateralità, anche in un **brutto** momento come questo: è così che la distanza diventa un mero dato fisico e geografico.

La connessione sconfigge la **tristezza**. Questo **tempo** “sospeso” (**ATTESA**) concede spazio alla narrazione, alla progettazione, alla condivisione, e tutto questo alimenta la **speranza** (**ASPETTATIVA**).

Ci rivedremo fuori, per continuare alcuni discorsi.

Per lasciarne andare altri, ma soprattutto... per farne di nuovi!

AMICA DELLA PAZIENTE (Francesca)

Non avevo mai passato una notte in ospedale. Mai nella mia vita. Mai ricoverata, mai un’operazione, mai. Mi sono proposta come compagna notturna per la mia amica così, di getto, senza pensarci. E mi sono ritrovata per una notte in una stanza di pediatria al Policlinico, per fare compagnia a lei, alla mia amica ricoverata per 15 giorni per la sua consueta terapia antibiotica. Dopo un mio ingresso incerto, **dubbioso, spaventato**, abbiamo passato una notte diversa, come se fosse un pigiama party, cercando di distogliere l’attenzione dalla location del party, dimenticando per quelle ore la sua “rumorosa” compagna di vita, la FC, questa malattia che non conoscevo e che è entrata improvvisamente (in modo **INATTESO**) nella mia quotidianità. Ho toccato con mano la solitudine

AMICI
Non aspettarsi il peggioramento dell’amica malata: senso di inadeguatezza a gestire alcune situazioni Non aspettare di veder chiaro per agire: connettersi emotivamente alle “attese” (desideri e paure) dell’amica malata Non aspettarsi di ricevere: attenzioni e sorprese Mettere in attesa il tempo della malattia: riempire il tempo di vita Aspettative: speranze Non aspettarsi di conoscere da vicino la FC: sorpresa Cosa ci aspetterà? Aspettare: attesa fuori dalla stanza di visita Attendere a lungo buone notizie (speranza) Attendere che le emozioni fluiscono



che vivono i malati di FC, con le mascherine ben prima dell'arrivo del coronavirus, uniti in tanti gruppi, ma che non possono abbracciarsi, avvicinarsi, per **paura** di creare nuove infezioni.

Tutto questo mi ha spiazzata, io, che cerco di stare sempre a distanza per evitare di soffrire, completamente immersa in questo nuovo mondo, fatto di ricerca e di **speranza** (**ATTESE**). Ogni volta che mi arrivano suoi SMS trattengo il fiato... "Cosa le rispondo adesso? Come faccio a tirarla su di morale? Devo essere divertente, superficiale, seria? Cosa faccio per esserle d'aiuto?". Ho deciso sempre di essere me stessa, di avvicinarmi soprattutto al suo stato d'animo, alle sue emozioni, alle sue paure, alle sue fragilità, ma anche alle sue forze, per progettare nuove nascite, nonostante tutto. E allora un giorno ci confrontiamo sull'allattamento, un giorno su destinazioni da sogno, un giorno su scelte di vita fondamentali, un giorno su pettegolezzi, vivendo le nostre emozioni appieno, certe che prima o poi quel viaggio "in 4 girls" lo faremo sicuramente! (**ASPETTATIVE**)

1.3 Le storie dei volontari FC

VOLONTARIA DELLA FONDAZIONE PER LA RICERCA FC E DELLA LEGA ITALIANA FC (GAGLIANO SABRINA)

All'età di 23 anni, uno degli obiettivi più importanti della mia vita era quello di diventare mamma. **ASPETTAVO** con ansia quel momento e quando la vita decise di farmi questo regalo, non si limitò alla sola gioia dell'essere mamma, mi fece regalo anche di un **INASPETTATO** ma profondo dolore: un figlio affetto dalla malattia genetica grave più diffusa in Italia, la Fibrosi Cistica.

Ero molto giovane quando nacque Simone, il mio primogenito.

Qualche mese dopo la diagnosi, Simone riuscì a superare bene il primo periodo critico della sua malattia, ma io no. Cosa dovevo **ASPETTARMI**? Mi guardavo attorno, osservavo, volevo capire cosa c'era attorno al mondo FC, conoscere e confrontarmi con genitori come me.

Il tempo passava, Simone cresceva tra ricoveri, terapie e farmaci vari, in particolare gli antibiotici.

Appresi che la ricerca scientifica lavorava nella sperimentazione di farmaci innovativi che potevano cambiare il futuro di mio figlio, un figlio che ti fa comprendere il valore della vita.

Avevo le idee confuse, i dubbi continuavano ad occupare la mia mente e in maniera prepotente dentro di me si fece spazio la **paura**. Paura di dover affrontare qualcosa più grande di me, non sapendo come andare avanti in questo tunnel buio e neppure se avessi mai trovato la luce. Avevo bisogno di aiuto, oltre che fisico soprattutto psicologico, dovevo trovare la forza e soprattutto la capacità di insegnare a mio figlio come affrontare **la sua vita**, una vita diversa dalle altre, una vita che ti mette di fronte un percorso tortuoso, con la consapevolezza di non riuscire ad affrontarlo.

Durante i miei momenti più bui, ho dovuto fare i conti anche con tutti i "perché" che bussavano alla mia coscienza: perché la vita era stata così crudele con noi, perché tanto dolore? Guardavo mio figlio e mi sentivo l'essere più inutile al mondo, impotente, colpevole, **triste, confusa...**

Non rimaneva che **ASPETTARSI** un miracolo.

Durante una fiera di paese, mentre mi soffermavo ad osservare gli stands pieni di oggetti colorati e prelibatezze da mangiare, all'improvviso fui attratta da uno stand in particolare, come se ci fosse qualcosa che mi appartenesse. Mi fermai e vidi tanti gadget che riportavano il logo della FC. Rimasi sbalordita, senza parole: era una realtà che non conoscevo.

Naturalmente la curiosità, mista ad una strana forma di agitazione, prese il sopravvento, **ASPETTAVO** un po', osservai con interesse le persone che si occupavano delle vendite e poi decisi di avvicinarmi. In quello stand c'era una ragazza inserita nel volontariato, il suo nome era Armanda. Rimasi ad osservarla, parlava di FC e offriva gadget per una raccolta fondi: l'argomento mi riguardava, apparteneva alla mia **vita** e a quella di mio figlio.

Appresi che Armanda era, come me, genitore di un bambino affetto da FC. Non riuscivo a capire come una mamma che conviveva con tanto dolore, riuscisse a mettere tanta forza in quello che faceva.

Diventammo grandi amiche, lo siamo tuttora, confrontandoci nel bene e nel male.

Così, grazie ad Armanda, decisi di diventare anche io una volontaria FC, intuendo che quello, forse, sarebbe stato il modo più appropriato per affrontare le mie paure, aiutare mio figlio e quelli come lui.

Iniziammo a collaborare e ad organizzare eventi per la lotta contro la FC. Questo mi diede una forte carica ad andare avanti e a dare un senso a quello che mi stava succedendo.

Durante i nostri eventi mi limitavo ad invitare le persone a partecipare alle iniziative proposte, senza parlare del mio coinvolgimento diretto. Notavo, con un pizzico di rammarico, che la gente non sempre era interessata al nostro obiettivo primario: divulgare la conoscenza della malattia, allo scopo di raccogliere fondi. Una volta, durante una commedia teatrale di beneficenza, decisi di salire

VOLONTARIO FC

Aspettare un figlio: desiderio di maternità
 Non aspettarsi il dolore: figlio malato
 Cosa aspettarsi? Paure, ricerca di informazioni e confronto tra pari
 Attendarsi di essere in grado di supportare il proprio figlio malato e paura di non esserlo
 Aspettarsi un miracolo: senso di impotenza
 Aspettare: osservare prima di agire
 Non aspettarsi di: essere colpita dall'atteggiamento dei volontari (controllo emotivo degli altri genitori)
 Non aspettarsi di essere capace di: esporsi e raccontare la propria storia per dare e chiedere aiuto
 Non aspettare di essere "trovati" dagli altri: essere attivi e uscire allo scoperto
 Non aspettarsi l'aiuto degli altri: sorpresa e gioia
 Non aspettarsi niente in cambio: gratuità
 Aspettative inevase: delusione
 Aspettare il futuro: vivere nella speranza di poter vivere un presente libero dalla malattia

sul palco e di mettermi in gioco. In maniera spontanea e sincera iniziai a parlare della mia storia personale, rapportandola alla mia esperienza di mamma: parlai di mio figlio, della malattia e le conseguenze viste attraverso le tante sfaccettature. Riuscii a trasmettere le mie emozioni, il mio dolore e le mie paure. Che sorpresa a fine spettacolo, quando la gente di sua spontanea volontà si fermò a parlare con noi, lasciando un'offerta in cambio di un gadget. **INASPETTATAMENTE** qualcuno si avvicinava abbracciandomi affettuosamente e mi chiedeva informazioni sulla malattia; non solo, c'era anche chi si offriva per aiutarci, lasciando il proprio recapito telefonico. Ho capito, quindi, che la sensibilità è un'emozione e come tale può nascere solo da altre emozioni: non potevano essere certamente alcuni inutili gadget a far affiorare la sensibilità nell'essere umano! Non serve **ASPETTARE** di essere trovati o nascondersi dietro la paura, bisogna aprirsi e rendere visibile la realtà senza vergogna. La mia esperienza servì ad ottenere un grande sostegno anche da parte di persone indifferenti al caso. Era così che compivo il primo passo verso una strada lunga mille miglia, con l'amore e il sostegno degli altri due miei figli, Dario e Oriana.

La FFC (Fondazione ricerca FC) è una realtà Italiana che si occupa di ricerca e di cui faccio parte come responsabile della delegazione Catania Paternò; è gestita e coordinata da persone che ci guidano e ci sostengono in ogni nostro evento, senza **ASPETTARSI** niente in cambio. Inoltre sono anche membro del direttivo LIFC (Lega Italiana FC) comitato di Messina, costituito da famiglie che operano allo scopo di migliorare la qualità di vita del malato.

Entrambe le associazioni hanno un ruolo importante nella vita del paziente e la loro reciproca collaborazione aumenta la speranza di una vita migliore e rappresenta l'epicentro del malato e delle famiglie FC.

Posso dire, per esperienza personale, che fare volontariato fa stare bene, perché dopo ogni evento di raccolta fondi, preparato con tanto lavoro e impegno, la fatica passa e ti rendi conto che hai reso felice tante persone.

Sento inoltre il bisogno di parlare anche di quanto ho potuto sperimentare, con meraviglia, stando a contatto stretto con il personale medico e sanitario del reparto dell'ospedale dove vengono curati i pazienti.

I medici che seguivano Simone, sono medici speciali per la capacità con la quale riescono a creare empatia col paziente, considerato una persona e non un malato.

È strano pensarlo, ma in tutto questo dolore c'è anche un lato positivo. Cresciamo con l'idea che i medici e gli ospedali fanno paura. Simone e di conseguenza anche io, siamo stati circondati da medici che mettono il cuore in quello che fanno, operano in un reparto che i pazienti considerano la propria **casa** e le persone come la propria **famiglia**.

La FC mi ha portato via mio figlio, ma non mi porterà via quello che **lui** stesso mi ha insegnato: la forza e la tenacia di non arrendersi mai, la capacità, nonostante l'alternarsi di allegria e tristezza che fanno da padroni nelle mie giornate, di non perdere la speranza e di perseverare in quella che si è rivelata per me "la mia missione su questa terra": essere protagonista nella vittoria che vedrà sconfitta la FC.

Chi vive questa brutta realtà ha tanta delusione dentro e sviluppa la consapevolezza che nonostante tutto bisogna andare avanti e avere la forza e la capacità di fare capire agli altri l'importanza di ciò che facciamo.

"La vita è bella" (film di Benigni): sorridi, sorridi sempre, soprattutto con chi ti sta vicino, con chi ha bisogno di protezione, anche se sai benissimo che la realtà è un'altra, anche se il mondo ti sta crollando addosso, anche se la morte è vicina... **ASPETTATI** sempre un miracolo!!!

Continuare a combattere contro questo male, non mi ridarà Simone ma aiuterà chi ancora ha la Speranza di riuscire a vincere.

Guardiamo la strada davanti a noi, **ASPETTANDO** con fiducia un **futuro** che ci regalerà quel **presente** che tanti **ASPETTANO** di vivere, potendo finalmente urlare al mondo: "Sono guarito dalla fibrosi cistica!".

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

CURANTI FC

"Mi sento felice solo quando incontro i pazienti e condivido con loro i dubbi, le **speranze**, il coraggio e il bisogno di **sperare** in un **futuro** diverso" (**ATTENDERE insieme**). Questa affermazione della dottoressa Lucanto può rappresentare il punto di partenza della nostra riflessione, poiché racchiude veramente il cuore della professione di cura, in cui Passato, Presente e Futuro si ricompongono in un armonico abbraccio.

Presente: il curante è generalmente visto come professionista calato nel Presente, di cui si fa attento osservatore con l'anamnesi, con l'ascolto dei sintomi e della persona malata nella sua globalità.

Passato: anche il Passato è importante nella relazione di cura, come ben sa chi si trova a dover, suo malgrado, cambiare curante o Centro di cura. Anche per il professionista sanitario la "storia" clinica del suo paziente è fonte preziosa di informazioni ed indicazioni, insieme alla conoscenza della sua vita biografica e non solo di quella biologica.

Futuro: questo è l'elemento forse più delicato della relazione di cura, che può rischiare di divenire perfino un tabù. Ad una lettura superficiale del contesto assistenziale, il Futuro sembra appartenere prevalentemente al malato e alla sua famiglia, rivestendosi di paura, timore, ansia, speranza, progetti, dubbi, domande riversate in modo più o meno esplicito sui curanti. In realtà anche i professionisti sanitari hanno un profondo bisogno di Futuro: esso può rappresentare l'orizzonte di senso della propria attività, può addirittura essere vissuto come "prova" del proprio successo professionale (anche alcune espressioni ironiche giocano su questo concetto: "l'intervento è perfettamente riuscito... ma il paziente è morto"; "molti funerali gettano discredito sui medici"; anche il poeta latino Marziale (I secolo d.C.) ha detto la sua in proposito: "Diaulo faceva il dottore, ora s'è messo a fare il becchino; quel che fa da becchino, faceva già da dottore"). In realtà il Futuro non dovrebbe essere definito solo in termini quantitativi (anni? giorni? ore?), poiché non si tratta di aggiungere anni alla Vita ma Vita agli anni, come spesso si



afferma in ambito di cure palliative (questo concetto può costituire fonte di riflessione anche in quei contesti in cui l'eccessiva medicalizzazione e la tecnologia rischiano di aprire la strada all'accanimento terapeutico).

Il concetto di Futuro lo si comprende meglio attraverso la Speranza: il prendersi cura di qualcuno comporta saper sperare CON lui e, a volte, addirittura saper sperare PER lui, al suo posto, quando "il gioco si fa duro". Molte volte il Presente, con le sue fatiche e il suo dolore, sembra assorbire tutte le energie, fagocitare ogni pensiero alzando un muro che impedisce la vista: è qui che il curante deve saper aprire una finestra che consenta di allungare lo sguardo. Non si tratta di vendere illusioni o di promettere una vita felice in nome della scienza o della propria abilità; saper sperare e aiutare gli altri a sperare sono competenze complesse che necessitano di un lungo e costante percorso. A tutte le età e in tutti i contesti esistenziali si può sperare, possono modificarsi LE speranze ma non LA speranza. Un curante non può sottovalutare tale competenza e dovrebbe consapevolmente impegnarsi ad acquisirla nello specifico del proprio contesto professionale.

Nella narrazione della dottoressa Lucanto troviamo addirittura la descrizione di uno strumento utilizzato allo scopo: un'agenda in cui sono registrate le mutazioni dei pazienti, al fine di poter prontamente associare i loro volti alla speranza proveniente dai nuovi farmaci ("Da tempo inizio le visite dando un'occhiata alla mutazione genetica responsabile della malattia. Ho l'elenco dei pazienti dentro la mia moleskine che non lascio mai. Mi aiuta in parte a non **disperarmi...** I miei occhi hanno un guizzo di gioia. Credo che la mamma lo abbia percepito, anche se non ne capisce il motivo... almeno per adesso. Ryan è suscettibile di trattamento con Kaftrio!").

Ogni curante può trovare le proprie strategie, ma resta fondamentale alimentare la speranza in sé, nei pazienti e nelle loro famiglie. Conosco un "medico veneto di lungo corso" che di fronte alle domande dei pazienti/familiari risponde molto spesso così: "Vediamo... stiamo a vedere...". Io, da non medico, da persona fin troppo esigente e bisognosa di quelle certezze che la medicina purtroppo non può dare, ho spesso sorriso di questo suo "ritornello"; ho più volte bonariamente ironizzato dicendo che fare il medico e rispondere ai pazienti non è poi così complicato: basta stare a vedere! Un giorno però, mi sono ritrovata di fronte ad un episodio che mi ha fatto vedere la cosa dalla prospettiva della persona malata e quel "ritornello" si è rivestito ai miei occhi di grande dignità. Mi trovavo in una stanza di ospedale, stavo parlando con un amico affetto da FC, trapiantato, le cui condizioni si erano improvvisamente molto aggravate; respirava male, ma aveva una gran voglia di raccontarmi e ricordare un suo viaggio "spericolato" a Cuba. Lo ascoltavo non senza imbarazzo, avevo i brividi percependo come imminente la sua "fine", in enorme contrasto con la sua voglia di celebrare la Vita. Nel salutarci mi disse: "Il dottor X (il "medico veneto di lungo corso") ha risposto alle mie domande come al solito: Vediamo! A me questo basta, perché fin tanto che non mi dirà che non c'è più da "aspettare e vedere", io continuerò ad **attendere e aspettarmi** qualcosa di positivo".

In effetti i malati e i loro familiari sono quasi sempre maestri dell'attesa e più di ogni altro possono coniugare questo verbo in molteplici modi e con numerose sfumature di significato. La madre del ragazzo assistito dalla dottoressa Lucanto, di fronte alla notizia che la mutazione del figlio era compatibile con il nuovo farmaco, resta in silenzio, immobile e attende, ma con lei sa attendere (ASCOLTARE il silenzio) anche chi, dall'altra parte, ha imparato l'arte della relazione di cura: "Inizio a parlare e dopo qualche secondo vedo lente le lacrime scendere lungo le sue gote; continua a piangere. Non chiede, ma **ATTENDE** paziente che tutte le lacrime scorgono dai suoi occhi, come chi vive una lunga, interminabile **ATTESA**. E continua a piangere e io ascolto (**ASPETTARE A PARLARE**) questo silenzio pieno di **vita**".

Sapersi sintonizzare con i bisogni e le emozioni dei propri assistiti è sicuramente un percorso continuo che necessita di un allenamento senza soste; occorre non dare mai niente per acquisito e scontato, in quanto, come ben esprime la narrazione dell'infermiera Di Toppa, le sfide possono giungere anche in modo inatteso e sorprendente, pur partendo da consuevoli aspettative professionali ("... certamente **MI ASPETTO** un "piacere immateriale" che faccia stare bene il mio "io"). I pazienti ed il loro contesto affettivo possono riversare sul curante anche attese sproporzionate oppure semplicemente non "canoniche", coinvolgendolo in scenari non sanitari in senso stretto, ma sicuramente vitali e significativi. Qui le reazioni possono essere di vario tipo: c'è chi mette allarmi sonori ad un ben delimitato recinto professionale, nella convinzione che un coinvolgimento troppo ampio sia eccessivo e soprattutto inappropriato al proprio ruolo, e c'è chi invece si sente gratificato e felice di poter entrare nella vita quotidiana dei propri pazienti, pur facendolo in punta di piedi e nella misura di quanto richiesto. La nostra infermiera viene sorpresa da una richiesta insolita, ma evidentemente nella sua relazione di cura aveva seminato del buon seme affinché quanto accaduto potesse accadere. La lettura di un messaggio telefonico della compagna della paziente fa scattare prontamente la risposta, pur essendo in un momento privato di relax: il testo parlava di "disperazione". Ecco che quanto detto precedentemente ritorna: sperare e disperare sono azioni che necessitano di condivisione; difficilmente chi vive un'attesa (sia in senso positivo che negativo) delimita i confini, accende luci verdi, gialle o rosse come ai semafori. I segnali non sono mai chiari, i bisogni mescolano i colori e producono sfumature sempre cangianti; chi si trova di fronte a certe richieste difficilmente avrà il tempo di consultarsi con altri o di meditare a lungo sull'opportunità o meno della propria risposta: o risponde o non risponde, il che equivale a "mi lascio coinvolgere" (poi vedremo come e quanto) o "non mi compete".

Ciò che è accaduto ci è stato narrato, ma è opportuno ora sottolineare la conclusione: "Al termine della lunga telefonata ho ripensato a tutta la conversazione e devo dire di essere rimasta stupita di me: sinceramente non **MI SAREI MAI ASPETTATA** di saper gestire una situazione del genere... Non avrò ricevuto quello che **MI ASPETTAVO**, ma questo mio intervento mi ha reso estremamente soddisfatta ed appagata. Credo di aver fatto la cosa giusta".

Anche dalle parole della dottoressa Lucanto si evince che dalla relazione di cura possono scaturire scenari **inattesi**: "Chi si è occupato di Fibrosi Cistica in passato porta in sé il dolore e la **disperazione** di quanti non ce l'hanno fatta. I volti, gli occhi, le lacrime, i sogni sono scolpiti nella mia mente e nel mio cuore ed hanno contribuito a trasformarmi in altro dal medico che immaginavo potessi diventare (**ASPETTARSI di diventare**)".

Il Futuro quindi sembra nascere da una lenta gestazione (**ATTESA**) e non improvvisamente dal caso, ha bisogno di un NOI (l'IO non basta!) e del nostro Presente per essere generato, potersi sviluppare e finalmente venire alla luce, sorprendendoci il più delle volte ed ogni volta apprendoci unico.

PAZIENTE, AMICI E VOLONTARIA FC

Anche la narrazione di Rossana ci aiuta a riflettere sul Futuro, cuore pulsante del concetto contenuto nel verbo **ASPETTARE-ASPETTARSI**; qui però emerge con chiarezza quanto sia delicato l'equilibrio tra Presente e Futuro, fino al punto che a volte il radicarsi troppo nell'oggi, percepito come unico scampolo di Vita possibile a cui aggrapparsi, possa mettere a repentaglio proprio la possibilità di quel Futuro tanto desiderato: "Ho creduto di poter prendermi gioco del tempo (**ATTENDERE** a fare), ma non avevo compreso che il mio voler essere a tutti i costi presente "oggi" con mia figlia, era la faccia di una medaglia al cui lato opposto il "domani" non era neanche contemplato".

Rossana mette in luce un altro interessante meccanismo che riguarda il concetto di possibilità: "Per quanto possa sembrare assurdo, ho sempre vissuto la mia vita con la consapevolezza che certe cose sarebbero **potute** accadere e non che sarebbero **certamente** accadute. Non ancora, non adesso". La lingua italiana prevede il tempo Futuro solo nel modo Indicativo, che è il modo della "certezza" ("prima o poi moriremo" è una certezza); diversamente ricorre al modo Congiuntivo e Condizionale per esprimere una "possibilità" legata ad un desiderio ("desidero che tu non muoia mai"), ad un augurio ("che tu non muoia prima di avere 150 anni!") o ad una condizione ("morirei di dolore se non potessi rivederti"). La vita dell'essere umano oscilla continuamente tra **NECESSITA'** e **CONTINGENZA**; **NECESSARIO** è ciò che è così e non può essere altrimenti, mentre ciò che è **CONTINGENTE** è accidentale, accessorio e li posso provare anche a giocare le mie carte.

Ogni giorno oscilliamo tra il senso di realtà, che può in certi casi essere anche opprimente, e la ricerca di uno spazio di libertà dove i giochi restino aperti, anche quando le cose non sono facili. La volontà, l'impegno, la scienza e la cura possono modificare considerevolmente gli scenari di malattia; occorre però mettersi al riparo da copioni di guerra e da giudizi di colpevolezza. Nella sofferenza e nella malattia non si scontrano vinti e vincitori, chi soffre e chi muore non è un perdente o un colpevole. Questo vale anche per i curanti: "Se si cura una malattia, si vince o si perde; ma se si cura una persona, vi garantisco che si vince, si vince sempre, qualunque sia l'esito della terapia" (dal film Patch Adams).

Nel corso della vita, mentre in noi il pendolo oscilla tra reale e possibile, facciamo di tutto per proteggere e alimentare lo spazio della libertà, a volte perfino nutrendoci (più o meno consapevolmente) di illusioni, a volte cadendo vittime di un meccanismo di rimozione, capace di infettare tutti, indipendentemente dal grado di cultura e intelligenza.

Tutti tendiamo a parlare delle realtà più scomode in chiave impersonale: il filosofo Heidegger infatti invita a rinunciare a parlare della morte come di un evento impersonale che riguarda l'anonimo 'SI': "Si muore, ma non sono 'lo' che muoio". Pensare la morte come un destino impersonale, finisce per spogliare di realtà ciò che invece potrebbe aiutarci a dare significato alla vita. Essere consapevoli della nostra fragilità e finitezza, dovrebbe darci la forza di valorizzare il Presente. A ben pensarci, anche il Futuro, quando finirà l'attesa, si chiamerà Presente e solo quello potremo realmente vivere.

Rossana riconosce di aver avuto un valido aiuto da quella doccia fredda che i suoi curanti le hanno offerto: "Sono profondamente grata a quel ricovero, ai medici che rimettendomi con i piedi per terra, con chiarezza, dedizione e profondo garbo, mi hanno aiutata a vivere nel "qui e ora", senza tuttavia smettere di credere in un **futuro** migliore (**ASPETTARSI** qualcosa). Un futuro che affido alla **ricerca**, promettendomi di mettercela tutta per vincere questa battaglia".

Anche la narrazione di Sabrina, Volontaria FC, ruota intorno alla parola Futuro e lo fa con addosso il peso della perdita di un figlio: tale peso non è zavorra, ma trampolino di lancio per aprirsi agli altri e con loro lottare proprio per costruire il futuro: "La FC mi ha portato via mio figlio, ma non mi porterà via quello che **lui** stesso mi ha insegnato: la forza e la tenacia di non arrendersi mai, la capacità, nonostante l'alternarsi di allegria e tristezza che fanno da padroni nelle mie giornate, di non perdere la speranza e di perseverare in quella che si è rivelata per me 'la mia missione su questa terra': essere protagonista nella vittoria che vedrà sconfitta la FC".

Chi vive la malattia con un profondo coinvolgimento personale è costretto ad imparare l'arte della pazienza; la pazienza è una forma di **ATTESA** attiva, non certo passiva (si dice infatti che la pazienza è la virtù dei forti; Leopardi la definisce la più eroica delle virtù). Tale virtù infatti implica l'accettazione del dolore, il controllo delle proprie emozioni e la fiducia in un bene da perseguire mediante un impegno sia individuale che corale. Le parole di Sabrina non hanno bisogno di nessun commento: "Continuare a combattere contro questo male, non mi ridarà Simone ma aiuterà chi ancora ha la Speranza di riuscire a vincere. Guardiamo la strada davanti a noi, **ASPETTANDO** con fiducia un **futuro** che ci regalerà quel **presente** che tanti **ASPETTANO** di vivere, potendo finalmente urlare al mondo: "Sono guarito dalla fibrosi cistica!".

Il Presente invece sembra essere l'area di azione privilegiata degli amici, dove si realizza una concreta e preziosa **CONDIVISIONE**: "Un amico, un vero amico di una persona che combatte con la FC, non lascia sola la sua amica nella stanza di ospedale durante un ricovero. Cerca di essere presente con costanza non ossessiva, con leggerezza non superficiale, con profondità non eccessiva". Paolo non nasconde le difficoltà legate al suo ruolo di amico, ma offre delle preziose indicazioni per chiunque possa trovarsi ad affiancare chi soffre: "È difficile starle vicino. Non mi aggrappo ai bollettini medici, all'esito degli esami, a prognosi, decorsi o altri aspetti clinici, ma mi connetto a lei, al suo sentire, ai suoi desideri (**ATTESE**), ai suoi dubbi e alle sue paure". **CONNESSIONE** quindi è il suggerimento di Paolo, così come quello dell'amica Francesca; lei constata addirittura che l'amicizia può generare un capovolgimento delle proprie inclinazioni caratteriali: "Tutto questo mi ha spiazzato, io, che cerco di stare sempre a distanza per evitare di soffrire, ora sono completamente immersa in questo nuovo mondo, fatto di ricerca e di **speranza (ATTESE)**". Connettersi all'amico in difficoltà non equivale a saper sempre cosa fare o dire: "Ogni volta che mi arrivano suoi SMS trattengo il fiato..." "Cosa le rispondo adesso? Come faccio a tirarla su di morale? Devo essere divertente, superficiale, seria? Cosa faccio per esserle d'aiuto?". Francesca ha trovato la sua forma di connessione: "Ho deciso sempre di essere me stessa, di avvicinarmi soprattutto al suo stato d'animo, alle sue emozioni, alle sue paure, alle sue fragilità, ma anche alle sue forze, per progettare nuove nascite, nonostante tutto".

Credo che questa analisi possa concludersi proprio sottolineando l'espressione contenuta in questa frase che parla di Futuro, come di un Orizzonte verso cui orientare la rotta, facendo comunque i conti con un Presente che non può e non deve diventare zavorra: **PROGETTARE NASCITE...NONOSTANTE TUTTO**.



2.2 Conclusione

Le narrazioni ispiratesi al verbo ATTENDERE-ASPETTARE hanno fatto emergere i molteplici significati di questa parola e ci hanno aiutato a coniugare il verbo da più punti di vista, in base ai vari soggetti narranti (v. box associati alle narrazioni). Il vocabolario FC continua ad espandersi e ci auguriamo che chi partecipa a questo particolare “corso di italiano”, possa sentirsi arricchito non solo sul piano delle conoscenze, ma anche su quello etico, ossia del comportamento. Questa è la mia ATTESA, nella consapevolezza che l’ascolto dell’altro genera percorsi e lungo il cammino è possibile l’incontro.

La parola che è maggiormente emersa nell’analisi delle narrazioni è stato Futuro ed intorno ad essa hanno ruotato molte considerazioni legate anche al Passato e al Presente.

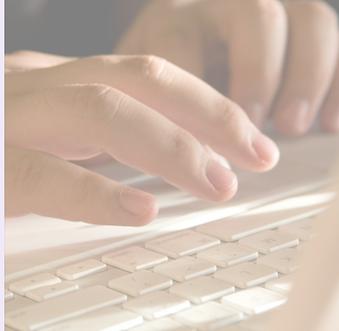
Affido ora alla filosofia e alla poesia, confidando sulla forza che le contraddistingue, la conclusione di questa nostra riflessione sul verbo ATTENDERE.

C’è un atteggiamento negativo da evitare, che è quello di vivere sbilanciati verso il Futuro, finendo, come scriveva il filosofo romano Lucio Anneo Seneca, per non vivere affatto: *Considera gli uomini singolarmente e nel loro insieme: tutti vivono con lo sguardo rivolto al domani. Mi chiedi che male c’è in questo? Un male immenso. Essi non vivono, ma sono sempre in attesa di vivere: rimandano tutto al futuro. Anche se noi volessimo prevedere tutto, la vita ci sorpasserebbe sempre. Infatti, mentre noi indugiamo nei nostri pensieri, essa continua a passare come cosa che non ci appartiene* (da *Lettere a Lucilio*).

Dalle narrazioni è emerso che saper ATTENDERE è cosa impegnativa e il confronto con gli altri, come si intuisce anche dai versi della poetessa Chandra Livia Candiani, può renderci più consapevoli del nostro livello: «Sai aspettare?»/«So bruciare»./«Fino alle braci?»/«Fino alle braci»./«È perfetto» (da *Il silenzio è cosa viva*).

Infine, possiamo riflettere sull’invito del poeta libanese Khalil Gibran a ricercare un giusto equilibrio mentre camminiamo sul sentiero del Presente: *Fate allora che ciascuna stagione racchiuda tutte le altre, e il presente abbracci il passato con il ricordo ed il futuro con l’attesa* (da *Il profeta*, “Il tempo”).

Patrizia Funghi, bioeticista, Siena
(patfunghi@gmail.com)



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

MEDICINA NARRATIVA E RELAZIONE DI CURA – RECENSIONE DI “NARRAZIONE E STORIE IN PSICHIATRIA” DI PIERO BENASSI

Nei modi in cui si cerca di definire che cosa sia la Medicina Narrativa capita spesso che si corra il rischio, in una deriva riduttiva e semplicistica, di descriverla come un “prestare ascolto alle storie dei pazienti”. L'effetto indesiderato di una tale, frequente semplificazione è lo scetticismo che ancora oggi circonda questo approccio: in tempi dominati dalla ricerca di procedure e protocolli rigorosamente strutturati ed evidence-based, la scarsa chiarezza sui principi di un metodo, persino su che cosa si intenda precisamente con “narrazione”, accende il riflettore sulla presunta debolezza scientifica di uno strumento che si propone di integrare storie e processo di cura.

In realtà la Medicina Narrativa, intesa come metodologia d'intervento clinico-assistenziale che favorisca la realizzazione di una presa in carico efficace, appropriata e condivisa, ha ricevuto nel 2015 un importante riconoscimento formale dall'Istituto Superiore di Sanità; la Conferenza di Consenso promossa dal CNMR (Centro Nazionale Malattie Rare) ha definito le linee di indirizzo per l'applicazione di questo metodo e aperto un percorso di ricerca relativo agli strumenti pratici più appropriati e alla raccolta delle prove di efficacia.

Non si parla infatti di una generica esortazione al paziente affinché si racconti o di una richiesta agli operatori perché aggiungano un ulteriore impegno alle loro attività consuete, che già solitamente saturano il poco tempo a disposizione; si tratta in realtà di un modo diverso di fare medicina, più attento a ritagliare gli interventi sulle caratteristiche uniche di ciascun paziente e della sua storia personale.

Nella cornice teorica della Medicina Narrativa si inserisce il testo *Narrazioni e storie in psichiatria*, un bell'album di storie cliniche raccolte dallo psichiatra Piero Benassi, docente di Psichiatria dell'Università di Bologna e che è stato per diversi anni direttore dell'Ospedale Psichiatrico “San Lazzaro” di Reggio Emilia.

Sono storie che hanno la forma di schizzi, brevi ritratti, raccolta di appunti, impressioni, dalle quali intuiamo, insieme all'autore che ce le racconta, che senza relazione non c'è cura e che i pazienti non devono mai essere identificati con la malattia di cui sono portatori; al contrario è indispensabile avere uno sguardo attento sul loro ricco mondo interno, fatto di rappresentazioni e sfumature uniche, personali e attinenti al loro specifico microcosmo individuale e familiare.

Le narrazioni di questo piccolo diario di bordo contengono una serie di avvenimenti, illuminazioni, angosce, visioni; nelle storie la malattia diventa semplicemente una lente, uno strumento attraverso cui le persone malate leggono e interpretano (e a volte, ahimè, distorcono) la realtà.

Uno dei compiti di chi cura diventa quello di stimolare il paziente a raccontare e mettere per iscritto quanto è vissuto in forma di pensieri ed emozioni, spesso soverchianti, affinché la scrittura diventi un esercizio a pensare, ragionare e approfondire la conoscenza di sé, come antidoto contro la paura e lo smarrimento.

Scrivendo l'autore: *Si può partire da un bisogno di confessare sé stessi, di conoscersi, di auto valutare e quindi di identificarsi, al fine di risolvere un qualche problema personale o di rapporto con l'altro, o per avere la consapevolezza di affrontare le incognite e i doveri della vita, o per raggiungere la capacità di superare ciò che si ritengono i propri limiti.*

Benassi descrive anche la sua personale esperienza di scrittura congiunta, ossia un dialogo scritto instaurato nel tempo con i pazienti e le loro famiglie. È una traccia dell'andamento delle cure e delle oscillazioni dello stato di salute, modalità che anticipa in maniera pionieristica quello che oggi perseguono i più moderni dispositivi e applicazioni della medicina digitale, approccio che vede negli strumenti tecnologici un ausilio per la raccolta dei dati e la condivisione delle evoluzioni di malattia e cura.

Le storie dei pazienti, raccolte e custodite dall'autore, sono intervallate dal racconto di quelle di artisti, scrittori, pittori come August Strindberg, Antonio Ligabue, Thomas Bernhard e Van Gogh le cui dolorose vicende personali si intrecciano alle fragilità emotive e psicologiche, così come succede agli studenti, imprenditori, insegnanti, commercianti incontrati da Benassi e le cui storie “comuni” assumono lo stesso pathos narrativo di quelle dei personaggi più famosi.

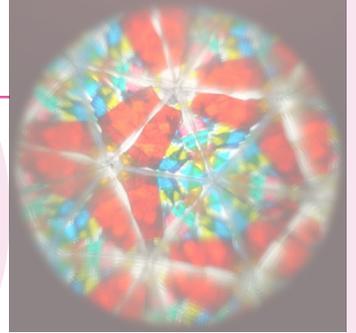
Dalle narrazioni intuimmo che né l'arte, né la medicina, né la psichiatria sono necessariamente salvifiche, ma che, laddove ci siano dei mostri che agitano il proprio mondo psichico l'arte, la scrittura, la narrazione li rende guardabili, qualcosa che possiamo apprezzare e conoscere, e forse, perché no, imparare a governare.



Dioni Silvia, CRR Fibrosi Cistica di Parma
(sdioni@ao-pr.it)

Riferimenti bibliografici

- Benassi P. *Narrazioni e storie in psichiatria. Consulta Libri e progetti. 2020*
- Woods A. *The limits of narrative: provocations for the medical humanities. Med Humanit 2011; 37(2): 73-8*



Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, abbiamo pensato che la rubrica Caleidoscopio potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore o uno specialista per un problema clinico ben specifico. Il ricercatore-specialista può aiutarci a ragionare sullo specifico aspetto clinico, sulle diverse linee di ricerca, i loro vantaggi ed i loro limiti, nel settore della ricerca che ha prodotto il trial clinico che è oggetto di commento. Crediamo che questo confronto avvicini i tre interlocutori nella direzione della ricerca traslazionale.

Il Comitato di Redazione

IVACAFTOR IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS AND A 3849+10KB C>T OR D1152H RESIDUAL FUNCTION MUTATION

Kerem E, Cohen-Cymbarknoh M, Tsabari R, Wilschanski M, Reiter J, Shoseyov D, Gileles-Hillel A, Pugatsch T, Davies JC, Short C, Sanders C, DeSouza C, Sullivans JC, Doyles JR, Chandarana K, Kinnman N

Ann Am Thorac Soc 2021; 18:433-441 (doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-659OC)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio è quello di valutare l'effetto di ivacaftor in pazienti affetti da fibrosi cistica con le mutazioni a funzione residua 3849+10kb C→T o D1152H, ed indagare la correlazione tra le misurazioni della funzione CFTR, indotte da ivacaftor e basate su organoidi, e la risposta clinica a ivacaftor.

È uno studio crossover di fase 3b, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a centro singolo, in pazienti affetti da FC di età ≥6 anni con una mutazione del gene CFTR 3849+10kb C→T o D1152H e un ppFEV₁ compreso tra 40% e 105% allo screening. I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a una delle due sequenze, ivacaftor→placebo o placebo→ivacaftor, che includevano due periodi di trattamento di 8 settimane con ivacaftor (150 mg ogni 12 h) o placebo, separati da un washout di 8 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione assoluta dell'indice di clearance polmonare (LCI) al 2,5% della concentrazione di gas tracciante (LCI_{2,5}) dal valore basale fino alla 8^a settimana di terapia con ivacaftor o con placebo. Gli endpoint secondari includevano la variazione assoluta dell'LCI al 5,0% della concentrazione di gas tracciante (LCI_{5,0}), della concentrazione di cloruro nel sudore, del ppFEV₁ e del punteggio del dominio respiratorio del questionario CFQ-R (CFQ-R) dal valore basale fino al termine delle 8 settimane di terapia con ivacaftor o placebo. Un altro endpoint secondario era la correlazione tra le misurazioni del rigonfiamento in vitro degli organoidi, indotto da ivacaftor, e gli endpoint clinici.

Dei 38 partecipanti, 19 sono stati randomizzati alla sequenza di trattamento 1 (ivacaftor→placebo) e 19 alla sequenza di trattamento 2 (placebo→ivacaftor). Tutti i partecipanti hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Un partecipante ha interrotto prematuramente il farmaco in studio nel periodo di trattamento 2 a causa di una gravidanza, ma ha completato lo studio. Non è specificata la mutazione sul secondo allele.

Allo screening, la maggior parte dei partecipanti aveva un'età > 12 anni e aveva un ppFEV₁ > 60 punti di percentuale predetta. La riduzione di LCI_{2,5} di 0.66 unità, rispetto al placebo, era statisticamente significativa (la probabilità bayesiana a posteriori di miglioramento del LCI con ivacaftor rispetto al placebo era maggiore del 99%) (Tabella 1).

Tabella 1

LCl _{2.5}	Placebo (n = 38)	Ivacaftor (n = 38)
Baseline, mean (SD)		13.0 (4.7)
Bayesian analysis		0.9976
Posterior probability that the average treatment difference (ivacaftor vs. placebo) from baseline through Week 8 is <0		
Posterior mean of average treatment difference (SD)		-0.68 (0.23)
Posterior median of average treatment difference (25th percentile to 75th percentile)		-0.68 (-0.83 to -0.53)
Change from baseline through Week 8, LS mean (95% CI)	n = 37 0.20 (-0.17 to 0.57)	n = 37 -0.46 (-0.83 to -0.09)
Treatment difference, LS mean (95% CI)		-0.66 (-1.10 to -0.21)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; LCl_{2.5} = lung clearance index at 2.5% of tracer gas concentration; LS = least squares; SD = standard deviation.

Per tutti gli altri endpoint clinici la variazione rispetto al placebo era statisticamente significativa, utilizzando l'analisi della varianza (Tabella 2).

Tabella 2

Change from Baseline*†	Placebo (N = 38)	Ivacaftor (N = 38)	Difference, Ivacaftor vs. Placebo
LCl _{5.0} through Week 8, LS mean (95% CI)	n = 37 0.13 (-0.06 to 0.32)	n = 37 -0.16 (-0.34 to 0.03)	-0.28 (-0.48 to -0.08)
Sweat chloride concentration through Week 8, LS mean (95% CI), mmol/L	n = 38 -0.1 (-2.4 to 2.3)	n = 36 -9.3 (-11.7 to -6.8)	-9.2 (-12.4 to -5.9)
ppFEV ₁ through Week 8, LS mean (95% CI), percentage points	n = 36 -0.5 (-2.1 to 1.2)	n = 38 2.2 (0.6 to 3.8)	2.7 (0.6 to 4.7)
CFQ-R respiratory domain score at Week 8, LS mean (95% CI), points	n = 38 -1.7 (-6.3 to 3.0)	n = 37 17.1 (12.4 to 21.8)	18.7 (12.5 to 25.0)

Definition of abbreviations: CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI = confidence interval; LCl_{5.0} = lung clearance index at 5.0% of tracer gas concentration; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ppFEV₁ = percentage predicted forced expiratory volume in 1 second.

*CFQ-R respiratory domain score was evaluated at Week 8; other efficacy endpoints were evaluated through Week 8.

†Baseline was defined as the most recent nonmissing measurement before the first dose of study medication in treatment period 1. Change from baseline through Week 8 was assessed using the MMRM, with treatment, visit (period), treatment*visit (period), and period as fixed effects and baseline outcome as a covariate.

Complessivamente sono stati riportati eventi avversi in 22 partecipanti (57,9%) trattati con ivacaftor e 22 (57,9%) trattati con placebo.

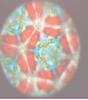
Ventinue colture di organoidi sono state ottenute con successo da 33 biopsie della mucosa rettale. Quattro di queste non hanno soddisfatto gli standard di controllo della qualità, risultando così in 25 le colture di organoidi utilizzabili per il test pianificato.

In condizioni basali gli organoidi mostravano generalmente un gonfiore dose-dipendente a concentrazioni crescenti di forskolina, che hanno attivato il canale CFTR, coerentemente con il fatto che queste mutazioni hanno una funzione CFTR residua. Come previsto, la maggior parte delle colture di organoidi ha mostrato un alto grado di risposta all'ivacaftor, valutato come rigonfiamento degli organoidi, ricostruito come area sotto la curva concentrazione-variazione di volume (AUC); alcune singole colture di organoidi mostravano una risposta variabile, ma solo di queste mostravano una risposta limitata. Un'analisi di correlazione secondo Pearson non ha mostrato però alcuna correlazione tra il grado di rigonfiamento degli organoidi e gli endpoint clinici valutati.

COMMENTO DEL CLINICO

I dati presentati nello studio hanno evidenziato una buona risposta clinica a ivacaftor in soggetti con FC e una mutazione 3849+10kbC→T o D1152H: si tratta di un dato sicuramente importante, che potrebbe agevolare l'approvazione da parte di AIFA dell'utilizzo dell'ivacaftor in pazienti con mutazione a funzione residua senza F508del nell'altro allele. I rilievi sono di grande rilevanza considerata sia la frequenza delle mutazioni a funzione residua: infatti in Italia il 16,9% dei pazienti è portatore di una mutazione che conserva una funzione residua di CFTR (dati 2018 del Registro Italiano Fibrosi Cistica) sia il fatto che vi sono ancora pazienti che rimangono "orfani" di terapia mentre esiste già un farmaco che potrebbe essere utilizzato.

Un altro aspetto interessante dello studio riguarda l'utilizzo della LCI come strumento di valutazione della funzionalità polmonare. Negli studi sulla funzione polmonare in pazienti con mutazioni della funzione residua, sono necessari, infatti, metodi sensibili per catturare la compromissione della funzione polmonare, quando il fenotipo della malattia è spesso più lieve,



specie all'esordio. LCI si è dimostrata in grado di rilevare precocemente la malattia delle vie aeree nelle persone con FC con maggior frequenza rispetto alla spirometria.

Un aspetto controverso è quello relativo agli organoidi il cui utilizzo si è dimostrato prezioso per i pazienti con mutazioni rare e difficilmente inseribili in trials clinici. Tuttavia in questo studio, sebbene si siano confermati un metodo efficace per identificare in anticipo in laboratorio o comunque, molto precocemente, in corso di trattamento la risposta dei pazienti ad un trattamento, non è stata dimostrata correlazione tra il grado di rigonfiamento degli organoidi in vitro e la risposta clinica in vivo.

Limitazioni inerenti ai test in vitro, inclusa la variabilità biologica, possono aver influenzato l'interpretazione dei risultati di correlazione. Dato che gli organoidi derivano dal tessuto rettale, è plausibile che questi organoidi non fossero predittivi della risposta clinica a ivacaftor (misurata da $LCI_{2.5}$ e $ppFEV_1$), a causa della potenziale variabilità nello splicing tra i tessuti rettali e polmonari. Le concentrazioni di RNA negli organoidi derivati dal tessuto gastrointestinale non rappresentano necessariamente la concentrazione di RNA nelle cellule del sistema respiratorio. Pertanto, la funzione CFTR nell'intestino potrebbe non fornire una previsione accurata della risposta nella funzione polmonare indotta dalla terapia con modulatore CFTR.

Inoltre, come gli stessi autori dichiarano un importante limite dello studio è rappresentato dalla dimensione del campione relativamente piccola (38 partecipanti), che potrebbe limitare l'estrapolazione dei risultati alla popolazione complessiva con FC. Tuttavia, a causa della bassa prevalenza di queste mutazioni, arruolare più partecipanti sarebbe stato difficile, pertanto sarebbe auspicabile uno studio multicentrico volto ad ampliare la numerosità del campione.

Francesca Ficili, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Palermo
(fficili@hotmail.com)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio ben disegnato, randomizzato, monocentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, con disegno crossover a due periodi di 8 settimane, intervallati da 8 settimane di washout.

Non è chiaro a chi scrive perchè gli autori abbiano deciso di analizzare i dati relativi all'endpoint principale ($LCI_{2.5}$) con la statistica bayesiana e non con i metodi tradizionalmente utilizzati, come l'analisi della varianza con modello ad effetti misti per misure ripetute, che è stata utilizzata per gli endpoint secondari.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Le prime applicazioni del modello cellulare degli organoidi intestinali per la fibrosi cistica (FC) risalgono a quasi un decennio fa. Lo studio proposto da Kerem et al. (Ann Am Thorac Soc 2021) approfondisce la possibilità di utilizzarli per la medicina personalizzata in base al genotipo CFTR di pazienti affetti da fibrosi cistica. In particolare, sono state considerate due varianti compatibili con funzione residua di CFTR, che solitamente non si associano a concentrazioni patologiche di cloro nel sudore né a insufficienza pancreatica. La variante D1152H non è considerata causante la fibrosi cistica ma a conseguenze cliniche variabili (www.cftr2.org). In particolare, lo studio ha l'obiettivo di validare il modello in vitro, considerando la sua predittività dell'efficacia clinica. Per le mutazioni non approvate per il trattamento con modulatori CFTR la disponibilità di modelli con questa capacità diventa essenziale per permettere l'accesso a farmaci modulatori di CFTR nel caso di una percentuale sicuramente non trascurabile di pazienti FC, in particolare nei paesi mediterranei, dove è presente una maggior eterogeneità dei genotipi CFTR, rispetto ai paesi del Nord di Europa.

Lo studio clinico descritto ha raggiunto l'obiettivo primario di identificare un miglioramento clinico misurabile in termini di lung clearance index ($LCI_{2.5}$) e di altri parametri (concentrazione di cloro nel sudore, BMI, FEV_1) durante il trattamento con ivacaftor di pazienti affetti da fibrosi cistica e portatori delle varianti del gene CFTR con funzione residua, D1152H o 3849+10kbC>T.

La risposta in vitro degli organoidi intestinali è risultata essere predittiva del miglioramento clinico dei pazienti ma non in termini quantitativi. In altre parole, il saggio applicato in vitro in cellule ottenute dagli stessi pazienti ha permesso di distinguere i pazienti che avrebbero ottenuto benefici dal trattamento farmacologico ma l'entità della risposta rilevata in laboratorio non correlava con il livello di variazione dei vari parametri clinici registrati nei pazienti durante la terapia con ivacaftor.

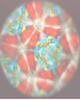
Tale riscontro appare coerente con quanto ci si può aspettare: infatti il saggio FIS (saggio di rigonfiamento indotto da forscolina) era stato sviluppato per mutazioni prive di una funzione residua. Se si considerano mutazioni a funzione residua gli organoidi sono parzialmente rigonfi in condizioni basali e pertanto il saggio con forscolina deve essere modificato: ciò non è descritto nel testo, sollevando dubbi interpretativi che andranno chiariti in futuri studi. In effetti, esaminando la Figura 3, si può osservare che all'inizio dell'esperimento, con la minor concentrazione di forscolina, è presente una diversa entità di rigonfiamento e ciò potrebbe non rendere paragonabili tra di loro i diversi campioni e le risposte minime.

Bisogna poi tener presente che i parametri utilizzati per la correlazione in vivo non dipendono solo dalla funzione CFTR in quanto i pazienti possono avere una diversa compromissione di vari organi o un diverso tipo di infezione polmonare cronica. Dobbiamo anche considerare che la concentrazione di cloro nel sudore (un test considerato la “pietra angolare” nella diagnostica FC) raramente supporta la diagnosi di FC in presenza delle varianti CFTR D1152H e 3849+10kbC>T: una variazione del cloro sudorale con queste varianti è ben diversa da quella che si può registrare ad esempio con F508del. Infine nello studio non sono state considerate altre modalità di valutare la risposta a farmaci, utilizzando gli organoidi: la misurazione di correnti transepiteliali in camere di Ussing (colture 2D sviluppate da cellule di organoidi che crescono in 3D) potrebbe essere più precisa, essendoci una esperienza maggiore a supporto di diagnosi complesse. Anche altre analisi di immagini in 3D che considerano il diametro del lume interno e quello esterno dell’organoide (il rigonfiamento induce distensione della struttura con appiattimento dell’epitelio delimitante) possono essere utilizzate, essendo appropriate per le applicazioni diagnostiche.

Lo studio rappresenta comunque nel suo complesso un importante contributo nello sviluppo di una terapia sempre più personalizzata nei pazienti FC e dimostra come il modello degli organoidi possa rappresentare un utile strumento per ottenere lo scopo, correlandolo con la risposta clinica ai farmaci. La mancata correlazione quantitativa tra entità del rigonfiamento degli organoidi ed entità della variazione dei parametri clinici, rilevata in questo studio, si può spiegare con alcuni aspetti tecnici e di metodo, che dovranno essere riconsiderati e valutati in altri studi.

L’importanza dello studio è quella di focalizzarsi su due varianti CFTR molto particolari: per entrambe non è autorizzato in Europa l’uso clinico del farmaco ivacaftor, approvato invece dal Food and Drug Administration (FDA) degli USA. In questo contesto, bisogna dire molto dinamico, il modello degli organoidi intestinali non viene ancora riconosciuto utile per selezionare le varianti CFTR per le quali autorizzare l’uso terapeutico di modulatori di CFTR. A tale scopo l’FDA riconosce solo alcuni specifici modelli cellulari, talvolta di ratto e di origine né respiratoria né intestinale, in cui sono state inserite le varianti del gene CFTR da analizzare. Per le varianti CFTR rare, per le quali non ci sono dati a supporto per la terapia con modulatori di CFTR, forniti da studi clinici o da evidenze in modelli cellulari ufficialmente riconosciuti dalle autorità competenti, è davvero frustrante per laboratoristi e pazienti non poter utilizzare modelli cellulari in vitro come gli organoidi intestinali o le cellule nasali, per i quali si vanno accumulando dati interessanti e su singoli individui. Rimaniamo comunque fiduciosi perché la scienza è necessariamente in anticipo rispetto alle autorità regolatorie, che necessitano di processi di validazione più lunghi, ma si è arrivati davvero a un buon punto, non al traguardo, per quanto resta da fare per avvicinare i laboratori alla pratica clinica, grazie anche a studi come questo.

Paola Melotti, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Verona
(paola.melotti@aovr.veneto.it)



EFFICACY AND SAFETY OF INHALED DRY-POWDER MANNITOL IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS: AN INTERNATIONAL, RANDOMIZED CONTROLLED STUDY

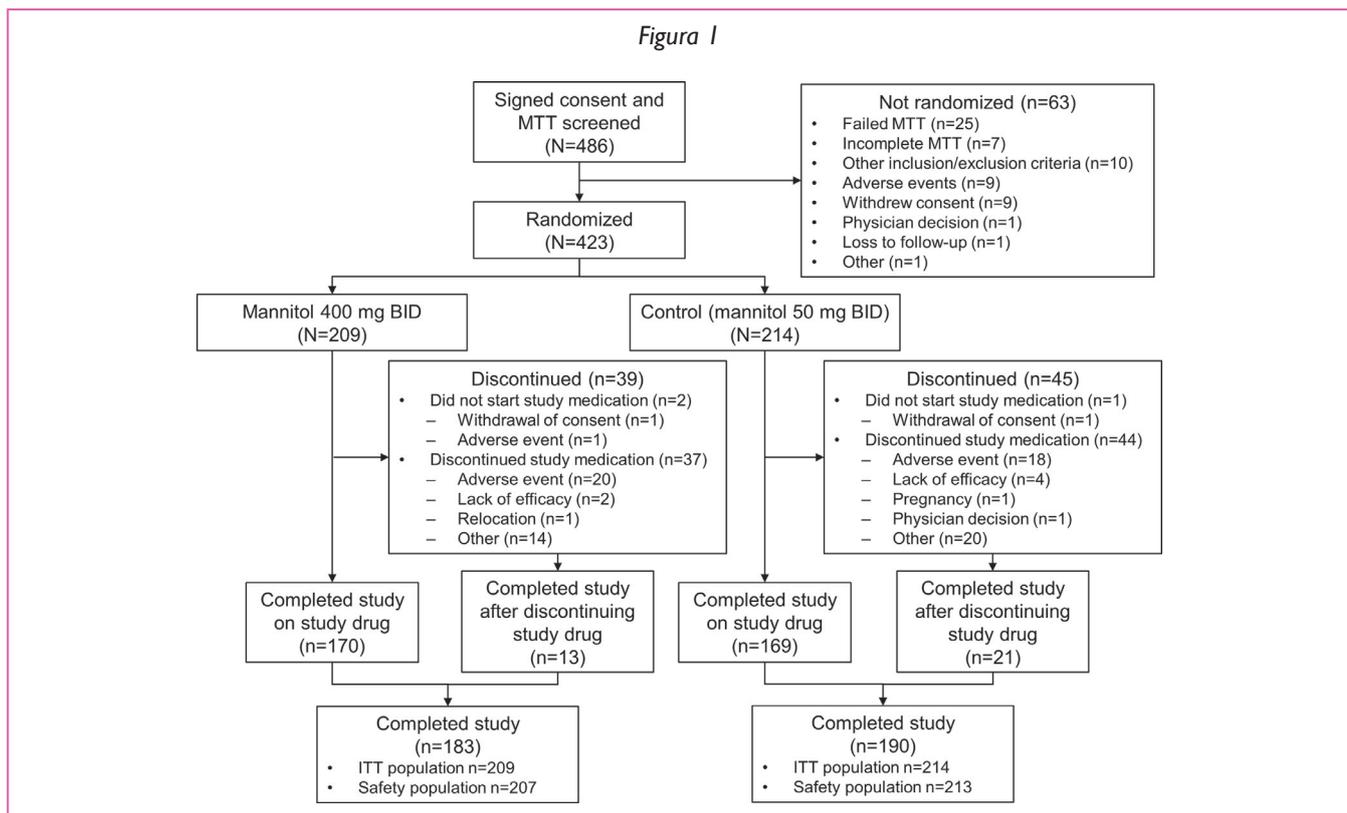
Flume PA, Amelina E, Daines CL, Charlton B, Leadbetter J, Guasconi A, Aitken ML

J Cyst Fibros 2021; March 11 (doi: 10.1016/j.jcf.2021.02.011)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, a doppio cieco e a gruppi paralleli, condotto per fornire prove rispetto all'efficacia e alla sicurezza del mannitolo negli adulti con fibrosi cistica. I soggetti che, allo screening, soddisfacevano i criteri di inclusione /esclusione venivano sottoposti a un test di tolleranza al mannitolo (MTT), e ricevevano mannitolo capsule monodose per inalazione a partire da 40 mg fino ad una dose cumulativa di 400mg; quelli iper-reattivi (25/486) sono stati esclusi (Figura 1). I soggetti che hanno superato il MTT sono stati randomizzati tramite un sistema di risposta web interattiva 1:1, ad inalare 400mg di mannitolo o 50 mg di mannitolo (controllo) BID attraverso inalatori a polvere secca per 26 settimane.

I soggetti eleggibili erano adulti (età ≥ 18 anni) con una diagnosi confermata di FC e un FEV₁ nel range 40-90%. Gli antibiotici di mantenimento e/o terapie, come quella con rhDNase, sono state permesse a condizione che il trattamento fosse stato iniziato più di un mese prima dello screening e che esso fosse mantenuto per tutta la durata dello studio; non era permesso iniziare tali trattamenti durante lo studio. I principali criteri di esclusione sono stati l'utilizzo di soluzione salina ipertonica di mantenimento nelle due settimane antecedenti alla randomizzazione (non permessa durante lo studio), un episodio significativo di emottisi (>60 mL) nei tre mesi antecedenti allo screening e un fallito o incompleto MTT.



L'obiettivo primario era quello di determinare se il mannitolo 400 mg inalato BID fosse superiore al controllo in termini di variazione media rispetto al basale del FEV₁ nel periodo di trattamento di 26 settimane. Gli obiettivi secondari erano:

- variazione media rispetto al basale del FVC durante 26 settimane di trattamento;
- tempo alla prima esacerbazione polmonare;
- numero di giorni di terapia antibiotica (orale, inalatoria o EV) a causa di una esacerbazione polmonare;
- numero di giorni di ospedalizzazione a causa di una esacerbazione polmonare;
- tasso di esacerbazioni polmonari.

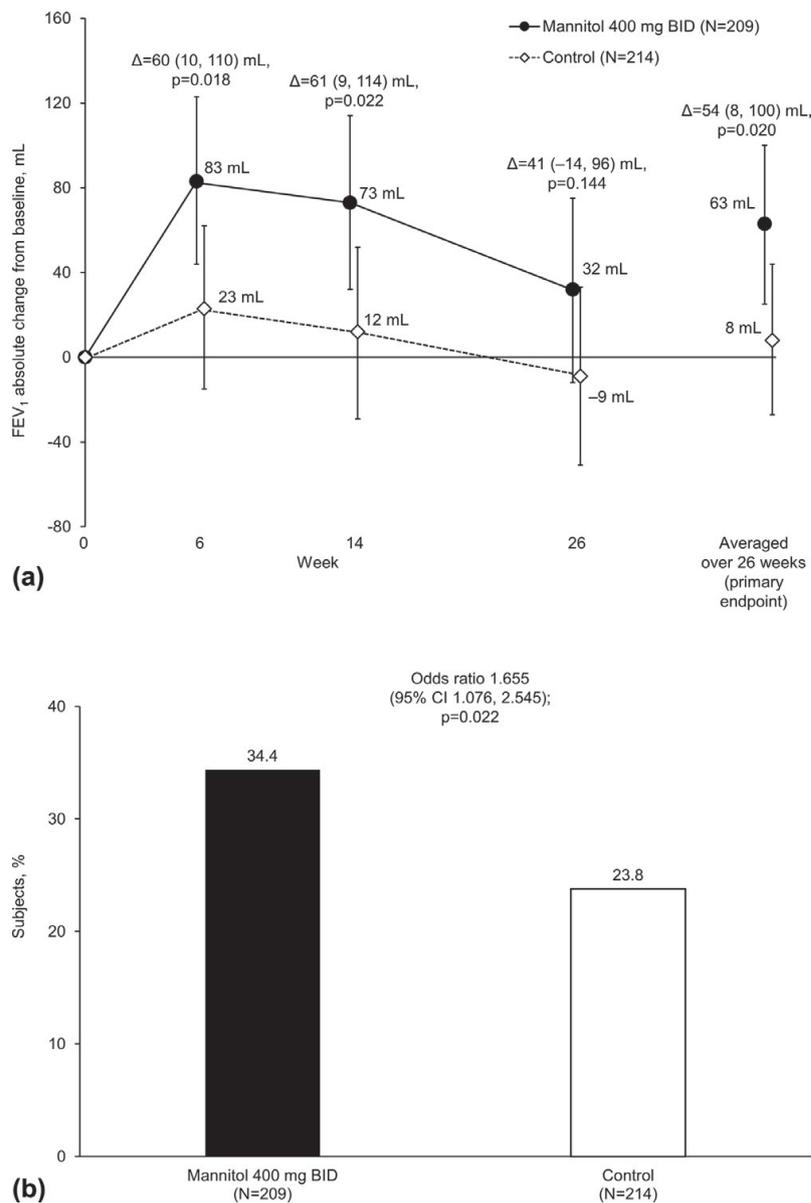
Dei 486 adulti con FC sottoposti a screening MTT, 423 sono stati randomizzati e 373 (88,2%) hanno completato lo studio, con una proporzione simile nei due gruppi di trattamento (Figura 1).

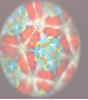
La compliance alla terapia è stata alta (mediana 97,6% con mannitolo 400 mg BID e 96,8% con il controllo). Gli eventi

avversi più comuni durante l'MTT erano quelli previsti in base al meccanismo d'azione del mannitolo (come la tosse). Alla visita di screening, tutti i soggetti utilizzavano regolarmente un β_2 -agonista a breve durata d'azione, e circa il 40% utilizzava regolarmente un β_2 -agonista a lunga durata d'azione o un antagonista muscarinico.

Considerando l'obiettivo primario, ovvero, il FEV₁ medio nel periodo di trattamento di 26 settimane, il mannitolo 400 mg BID si è dimostrato statisticamente superiore al controllo (Figura 2). Le variazioni assolute della percentuale predetta rispetto al valore basale di FEV₁ sono state di 1,60% (0,67%, 2,53%) e 0,39% (-0,51%, 1,28%) rispettivamente per il mannitolo 400 mg BID ed il controllo. La variazione in assoluto del FEV₁ rispetto al placebo era di 54 mL (Figura 2, a); la percentuale di soggetti che hanno mostrato un aumento del FEV₁ maggiore di 100 mL era del 34,4% nei soggetti trattati e del 23,6% nei soggetti in terapia con placebo ($p = 0.022$) (Figura 2, b). Non vi era invece una variazione statisticamente significativa rispetto al placebo del valore medio di FVC durante lo studio. Pochi soggetti hanno manifestato una riacutizzazione durante lo studio: non vi erano differenze tra i gruppi per il tempo alla prima esacerbazione, per i giorni di uso di antibiotici, o per il numero di ospedalizzazione a causa di riacutizzazioni. Un soggetto nel gruppo trattato ha manifestato quattro esacerbazioni polmonari; questo soggetto aveva una bassa compliance al farmaco in studio ed ha interrotto il farmaco, prima temporaneamente e poi definitivamente. C'è stato un miglioramento dell'espettorazione in entrambi i gruppi, senza differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Per quanto riguarda il dominio respiratorio del questionario CFQ-R, non è stata registrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Si è verificato un miglioramento rispetto al basale nel gruppo mannitolo 400 mg BID e un peggioramento con il controllo. Nella valutazione post-hoc del FEF_{25-75%} medio calcolato su 26 settimane, c'è stato un miglioramento rispetto al basale maggiore nel gruppo trattato con differenza rispetto al controllo statisticamente significativa.

Figura 2





La proporzione di soggetti con eventi avversi era simile con i due trattamenti. La maggior parte degli eventi è stata di gravità lieve o moderata e non considerata correlata al farmaco in studio. Gli eventi avversi di particolare interesse includevano emottisi, tosse e broncospasmo. Solo un soggetto nel gruppo mannitolo 400 mg BID ha avuto un evento grave di emottisi considerato correlato al trattamento e, nel complesso, meno soggetti che hanno ricevuto mannitolo 400 mg BID hanno avuto un evento di emottisi correlato al trattamento (3,4% contro 5,6%).

In conclusione, in questa popolazione di adulti con FC, l'uso di mannitolo 400 mg BID inalato come polvere secca ha fornito un miglioramento statisticamente significativo della funzione polmonare (FEV₁ medio calcolato su 26 settimane) rispetto al controllo ed ha garantito un buon profilo complessivo di sicurezza e tollerabilità.

COMMENTO DEL CLINICO

La caratteristica predominante della fibrosi cistica è il muco denso e appiccicoso che blocca le vie aeree, compromette la funzione respiratoria e aumenta il rischio di infezioni croniche ed esacerbazioni polmonari. Un aspetto fondamentale della terapia è ripristinare la funzionalità del liquido di superficie delle vie aeree, migliorando così la clearance mucociliare. La soluzione salina ipertonica migliora la clearance del muco e la funzione polmonare nei pazienti con FC, ed è raccomandata nelle linee guida (1). Tuttavia, la soluzione salina ipertonica viene somministrata tramite nebulizzatore con tempi di somministrazione lunghi; questo si aggiunge al carico complessivo del trattamento e può avere un impatto sostanziale sulla vita quotidiana dei pazienti.

Il mannitolo è un agente iperosmotico mucoattivo che idrata il liquido di superficie delle vie aeree, cambiando di conseguenza le proprietà viscoelastiche del muco, e facilitandone l'eliminazione. È una polvere secca contenuta in capsule e viene somministrato utilizzando un inalatore portatile azionato dal respiro: questo lo rende relativamente veloce da usare e non richiede una pulizia di routine, quindi aggiunge meno "peso" alla terapia prevista per la FC che già incide notevolmente sulle attività quotidiane.

Le linee guida NICE del 2017 (2) raccomandano l'utilizzo del mannitolo per inalazione come opzione per il trattamento della FC negli adulti che non possono usare rhDNase perché non intolleranti o non responsivi alla rhDNase; per chi presenta un rapido declino (FEV₁ > -2% predetto/anno); infine per coloro ai quali risultano inefficaci gli altri agenti osmotici. Queste indicazioni andrebbero probabilmente integrate con il dato relativo all'aderenza terapeutica.

Questo studio, infatti, oltre a stabilire la sicurezza e l'efficacia del mannitolo sottolinea un aspetto fondamentale che lo contraddistingue, ovvero la maggiore comodità e rapidità di somministrazione rispetto alla terapia aerosolica.

Di contro però nello studio sono anche descritti diversi casi di abbandono, che a dire degli autori, sarebbero legati all'impegno di tempo richiesto dalla partecipazione allo studio ma che potenzialmente potrebbero essere anche legati ad una progressiva ridotta aderenza al trattamento stesso. Sarebbe perciò opportuno effettuare degli studi post marketing per verificarne sia la sicurezza a lungo termine che l'aderenza nell'uso prolungato nella vita reale.

Altro aspetto controverso è la necessità di effettuare il test di tolleranza al mannitolo, che viene richiesto prima dell'inizio del trattamento, e che viene utilizzato come strumento di screening per identificare quelli a rischio di broncospasmo clinicamente significativo: questo, se da un lato può, nella pratica clinica, scoraggiare il paziente all'utilizzo dello stesso trattamento, rappresenta, d'altra parte, una buona opportunità per istruire i pazienti sulla corretta tecnica di inalazione del farmaco.

Francesca Ficili, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Palermo
(fficili@hotmail.com)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand DB. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-969
2. Cystic fibrosis: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 25 October 2017. Ng 78, www.nice.org.uk/guidance/ng78

IL PARERE DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, condotto in 3 stati (USA, Russia, Australia) e co-sponsorizzato da Pharmaxis Ltd e Chiesi Farmaceutici SpA. Il Principal Investigator ha ricevuto dei grant da Chiesi, durante lo svolgimento dello studio; del gruppo degli autori fanno parte due rappresentanti di Pharmaxis Ltd, e uno di Chiesi Farmaceutici SpA.

Gli obiettivi sono chiari e i metodi ben descritti. I criteri di inclusione sono chiari; per quanto riguarda i trattamenti, assegnati attraverso randomizzazione (attraverso un sito web e stratificata per utilizzo di DNase e per nazione), va notato come il gruppo di controllo non abbia assunto placebo (difficile da realizzare) ma piuttosto lo stesso farmaco a dosaggi sub-terapeutici. Chiara anche la scelta dell'outcome primario e di quelli secondari.

La scelta della dimensione campionaria è bene illustrata nel relativo paragrafo; durante il corso dello studio è stata ricalcolata,

passando da 350 a 440 (si intende come somma dei due gruppi) “based on Kieser and Friede’s methodology to preserve overall Type I error”.

L’analisi dei dati dichiarata è secondo il principio dell’intenzione al trattamento (ITT), “includendo tutti i soggetti randomizzati. Tutti i dati disponibili, indipendentemente dall’aderenza o dall’interruzione del farmaco in studio, sono stati considerati nelle analisi principali. Per l’endpoint primario, FVC, FEF 25-75% e tasso di riacutizzazioni, i dati mancanti sono stati imputati utilizzando: a) per le variabili continue, il loro valore all’inizio dello studio; b) per il tasso di esacerbazione, il numero di riacutizzazioni precedenti”.

I risultati mostrano un effetto statisticamente significativo, ma l’ultima parola spetta ai clinici, che dovrebbero dichiarare se, al di là della significatività, considerano clinicamente rilevante un incremento medio di 54 ml nel FEV₁.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Non basta un poco di zucchero

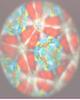
La speranza che accompagna ogni terapia farmacologica in Fibrosi Cistica (FC) è che diventi il sottraendo di un grande minuendo terapeutico. In altre parole, tutti ci aspettiamo che quell’ora dedicata in media alle terapie, sette giorni su sette, [1] possa ridursi a qualche minuto, giusto il tempo di versare un po’ d’acqua nel bicchiere e ingerire una o due compresse, come del resto potrebbe verificarsi a breve per molte persone con FC.

Nell’introduzione dello studio [2] Flume et al. mettono in evidenza proprio come il tempo di somministrazione e il numero di terapie siano fattori importanti per l’aderenza. Gli autori assumono dunque che, riducendo il tempo dedicato alle terapie e il carico terapeutico, l’aderenza possa migliorare, a favore di un beneficio clinico. Il *leitmotiv* di questo e altri studi [3–5] sull’efficacia del mannitolo ruota intorno alla disponibilità dell’agente iperosmotico come una terapia inalatoria che non necessita di dispositivi elettrici per la somministrazione, utilizzando uno strumento di inalazione semplice, trasportabile, che non richiede molta manutenzione [4], e che quindi consuma poco tempo. Nella fattispecie, il dispositivo è un inalatore di polvere secca, portatile, mono-dose, che viene azionato dal flusso inspiratorio, necessario per disgregare le grandi particelle di farmaco in aerosol. Sebbene si possa concordare sulla praticabilità dell’utilizzo di tale dispositivo anche al di fuori delle mura domestiche, comodità non è sinonimo di semplicità.

Il dispositivo viene azionato dal flusso del paziente e sebbene flussi inspiratori maggiori migliorino la disgregazione del farmaco e la produzione di piccole particelle, flussi inspiratori eccessivi possono provocare l’impatto della polvere nella cavità orale, riducendone così la dose polmonare. Basandosi dunque sull’abilità delle persone di generare adeguati flussi inspiratori (>40/60 L/min), flussi molto bassi, al contrario, causano una minor erogazione di farmaco. Inoltre, il funzionamento degli inalatori di polvere secca è alterato dall’umidità e dalla condensa. Banalmente, espirare direttamente nel dispositivo limita l’assunzione di farmaco, in quanto le piccole particelle sarebbero catturate dall’umidità dell’esalato. Per lo stesso principio, l’utilizzo in ambiente umidi, in bagno dopo la doccia, ne ridurrebbe potenzialmente l’efficacia. Tenere il collo flesso posizionandosi il dispositivo in bocca per poi inalare estendendo velocemente il capo, come se si bevessero un cicchetto, è un altro fattore che favorirebbe l’impatto della polvere solamente in orofaringe. Dimenticarsi di trattenere il fiato dopo l’inalazione, almeno per 5 secondi, riduce la deposizione polmonare, che invece potrebbe essere aumentata anche del 50% se si trattenesse il fiato per 25 secondi [6]. Infine, a vantaggio della comodità del dispositivo, alcuni autori si appellano alla mancata necessità di procedere alla pulizia e disinfezione del dispositivo, e del boccaglio.

In termini di tempo, non è documentato quanto ci voglia per inalare le 10 capsule, due volte al giorno (BID) contenenti mannitolo in un contesto sperimentale o clinico. La stima, come riportata da diversi studi, è di 2-5 minuti [3,4]. Solo uno studio del 2008 riporta che la mediana del tempo necessario per completare il trattamento era di 5 minuti, con uno scarto interquartile di 7 minuti [7]. Ma come viene misurato il tempo? Nella mia esperienza, il tempo che una persona con FC impiega dal momento in cui decide di fare un aerosol, iniziando con il lavarsi le mani, fino a quando si sciacqua la bocca, sembra un’eternità. E la relatività del tempo di somministrazione viene ancor di più enfatizzata dall’evento avverso tosse, come riportato dall’11.1% delle persone coinvolte nel braccio di trattamento del presente studio e dal 21.1% dei 361 partecipanti inclusi nelle sperimentazioni RCT e trattati con mannitolo 400mg BID [5]. Converterete che il tempo di inalazione debba considerare non solo l’azione di apertura del blister, inserimento della capsula, foratura, inalazione e pausa tele-inspiratoria ma anche la risposta della persona. Avete presente quando state per gustarvi il tiramisù e improvvisamente iniziate a tossire perché avete inalato la polvere di cacao mentre portavate la forchetta alla bocca? L’unica cosa che rimane da fare è rinunciare alla prelibatezza e bere un sorso d’acqua, sempre che abbiate finito di tossire. Questione di pochi secondi? Forse. Moltiplicatelo per 10 capsule, aggiungete altrettanti colpi di tosse, sorsi d’acqua, una soffiata di naso, qualche lacrima e un po’ di affanno. A questo, aggiungete anche la premedicazione con broncodilatatore a breve durata, la cui azione si instaura in pochi minuti, raggiungendo il suo massimo entro mezzora [8]. L’ultima revisione sistematica disponibile sul mannitolo [9] stima un rischio relativo di tosse tra il braccio dei trattati *versus* quello dei controlli pari a 2.05 [99% Intervallo di Confidenza (IC):0.90;4.67] fino a 6 mesi. Sebbene non statisticamente significativo, direi almeno clinicamente rilevante, tanto da dover riprendere fiato tra un’inalazione e l’altra.

Sappiamo dunque che la terapia mucoattiva con il mannitolo è comoda, ma che richiede tuttavia diversi accorgimenti tecnici



per un'esecuzione ottimale. Dati estratti da 144 pubblicazioni negli ultimi 40 anni su ben oltre 50 mila persone testimoniano che la scorretta preparazione del dispositivo (29%, 95%IC:26%-33%), la mancata espirazione prima dell'inalazione (46%, 95%IC:42%-50%) e la mancata pausa tele-inspiratoria (37%, 95%IC:33%-40%) sono gli errori più frequenti quando si utilizza un inalatore a polvere secca [10]. Sappiamo inoltre che 2-5 minuti sono poco plausibili, considerando i tempi di risposta delle persone con FC all'inalazione di una polvere secca. Come si conciliano allora tempo e facilità di esecuzione con il carico terapeutico?

La risposta non viene dallo studio di Flume et al. ma dall'analisi combinata degli studi di efficacia condotti nel 2011 [3] e nel 2012 [4] riportata nella revisione sistematica di Nevitt et al. [9]. Fino a 6 mesi di trattamento, esiste una differenza nel dominio *carico terapeutico* misurato al CFQ-R a favore delle persone trattate con mannitolo 400mg BID, tuttavia questa differenza decade nel tempo.

Semberebbe dunque che il tempo diluisca il beneficio percepito, e guardando ai profili di efficacia (Figura 1), tale percezione potrebbe essere supportata da una riduzione nel tempo dell'effetto dell'agente iperosmotico sull'indice di ostruzione bronchiale (FEV₁). Dopo circa 6 settimane di terapia, l'inalazione di mannitolo mostra il suo picco di efficacia, che non è tuttavia durevole. Le spiegazioni per tale pattern potrebbero essere molteplici. Come Occam suggerisce, una tecnica di inalazione scorretta è l'ipotesi più semplice, da cui consegue una ridotta dose polmonare. Nello studio di Flume et al., la *compliance* al mannitolo è alta (97.6%), tuttavia la revisione di Nevitt smorza l'entusiasmo e riporta un rischio relativo pari a 0.89 [95%IC:0.82-0.97], a sfavore della terapia con mannitolo 400 mg BID [9]. Del resto, se la *compliance* alle terapie con i modulatori del CFTR non è pari al 100% [11-13], non mi sorprende che sia almeno inferiore per una terapia con un'importanza sicuramente differente.

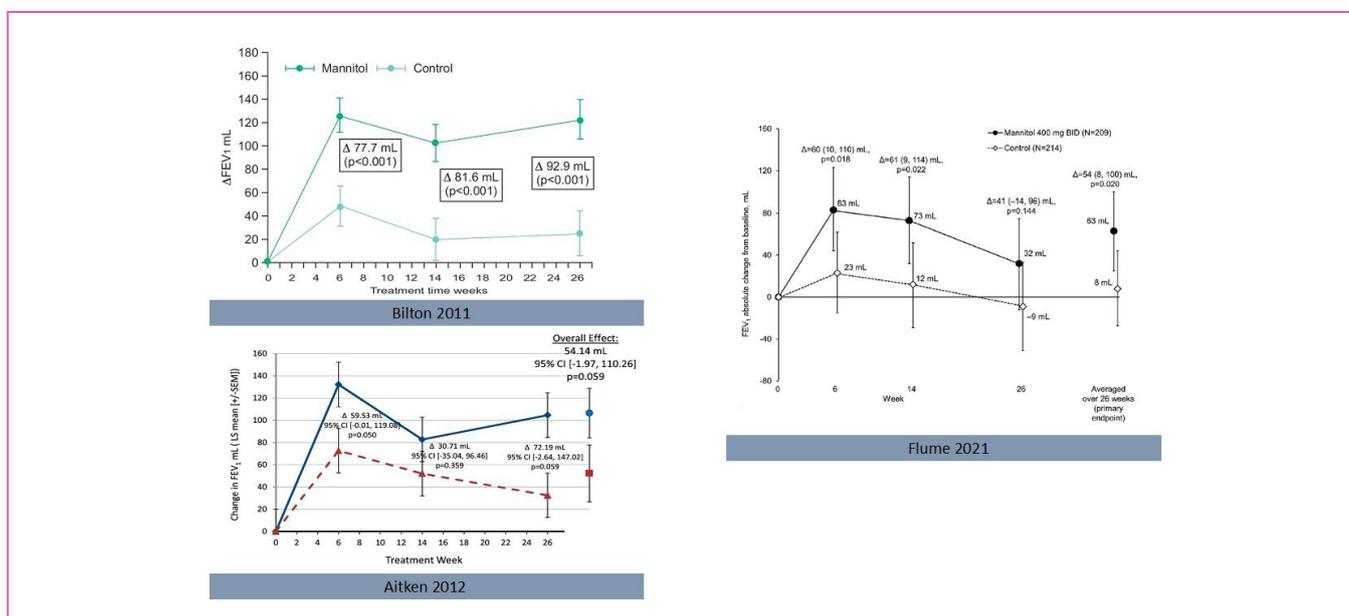
La seconda ipotesi che potrebbe invece sostenere il pattern di ridotta efficacia nel tempo coinvolge la rimodulazione dei circuiti neurali dello stimolo della tosse, con conseguente adattamento degli effettori e riduzione dello stimolo tussigeno. Tale soppressione della tosse nel tempo potrebbe essere dovuta al controllo cognitivo sul riflesso della tosse, che coinvolge strutture corticali deputate al riconoscimento delle dimensioni senso-discriminative e affettivo-motivazionali dell'irritazione nelle vie aeree [14]. L'inibizione della tosse spiegherebbe dunque l'attenuazione dell'efficacia che si riscontra dopo la prima valutazione negli studi condotti finora. Diversamente, prescrivere agenti mucoattivi suggerendo alle persone con FC che *devono* far tossire potrebbe essere sbagliato. Essendo la tosse un meccanismo di protezione ma anche dominato da fattori culturali e quindi subordinati all'apprendimento, una mancanza di beneficio percepita secondo l'antico paradigma *se non tossisco allora vuol dire che non funziona*, potrebbe parimenti portare a un effetto *nocebo*.

In conclusione, rispetto agli studi pubblicati, lo studio di Flume et al. non aggiunge altro che una conferma dell'efficacia del mannitolo nel migliorare *emme elle* di FEV₁, di cui ovviamente nessuno ancora conosce l'impatto su *outcome* ben più importanti. Come per altri studi RCT pubblicati sull'argomento, il follow-up a breve termine limita la generalizzabilità dei risultati non oltre le 26 settimane.

Come professionisti della salute non dovremmo mai sottovalutare il *tempo* che sottraiamo alle persone di cui vogliamo allungare la vita con terapie e indicazioni non sempre basate su solide prove di efficacia né disegnate per incontrare i bisogni delle persone affette da patologie croniche. *Krónos* era padre di tutte le cose già dalla tradizione Orfica e nella Fisica di Aristotele il tempo divenne *il numerato* e *il numerabile*, rinviando dunque alla capacità di definire e scandire la natura delle cose. Che forse il tempo possa diventare la misura dell'efficacia dei nostri interventi?

Simone Gambazza, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
(simone.gambazza@policlinico.mi.it)

Figura 1 - Variazione del FEV₁ nel corso delle 26 settimane di trattamento con mannitolo 400 mg BID



Bilton 2011 [3]: variazione assoluta del FEV₁ (ml) nel braccio di trattamento (Mannitol) e nel braccio di controllo (Control) nel campione analizzato per *intention to treat* (ITT). I riquadri riportano l'effetto della terapia come variazione media del FEV₁ nel tempo, ottenuta mediante modelli a misure ripetute. **Aitken 2012** [4]: variazione assoluta del FEV₁ (ml); i diamanti (blu) identificano il gruppo trattato con mannitol mentre i triangoli (rossi) sono i controlli. Nella figura è riportato anche l'effetto nei due bracci di trattamento: cerchi blu per il gruppo trattato con mannitol e quadrato rosso per il gruppo di controllo. Inoltre, sono riportate le differenze nel tempo e la differenza assoluta tra gruppi (54.14 ml). **Flume 2021** [2]: variazione assoluta del FEV₁ dalla misurazione iniziale nel campione ITT. Δ identifica le differenze medie aggiustate, tra il gruppo trattato con mannitol e i controlli, insieme a 95%IC.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

- O'Donohoe R, Fullen BM. Adherence of Subjects With Cystic Fibrosis to Their Home Program: A Systematic Review. *Respir Care* 2014;59:1731–46. doi:10.4187/respcare.02990.
- Flume PA, Amelina E, Daines CL, Charlton B, Leadbetter J, Guasconi A, et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: An international, randomized controlled study. *J Cyst Fibros* 2021. doi:10.1016/j.jcf.2021.02.011.
- Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: An efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071–80. doi:10.1183/09031936.00187510.
- Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: An international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645–52. doi:10.1164/rccm.201109-1666OC.
- Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:367–76. doi:10.1016/j.jcf.2012.11.002.
- Horváth A, Balásházy I, Tomisa G, Farkas Á. Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients. *Eur J Pharm Sci* 2017;104:145–9. doi:10.1016/j.ejps.2017.03.047.
- Jaques A, Daviskas E, Turton JA, McKay K, Cooper P, Stirling RG, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest* 2008;133:1388–96. doi:10.1378/chest.07-2294.
- Furlanut M. *Farmacologia. Principi e applicazioni. II Edizion. Piccin; 2005.*
- Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020. doi:10.1002/14651858.CD008649.pub4.
- Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394–406. doi:10.1016/j.chest.2016.03.041.
- Mehta Z, Kamal KM, Miller R, Covey JR, Giannetti V. Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database. *J Drug Assess* 2021;10:62–7. doi:10.1080/21556660.2021.1912352.
- Olivereau L, Nave V, Garcia S, Perceval M, Rabilloud M, Durieu I, et al. Adherence to lumacaftor-ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis in France. *J Cyst Fibros* 2020;19:402–6. doi:10.1016/j.jcf.2019.09.018.
- Abbott J, Bilton D. Adherence to Ivacaftor is suboptimal. *J Cyst Fibros* 2015;14:547–8. doi:10.1016/j.jcf.2015.08.001.
- Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: Clinical implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;55:62–6. doi:10.1016/j.pupt.2019.02.002.



DISAGIO PSICOLOGICO NEGLI ADULTI CON E SENZA FIBROSI CISTICA DURANTE IL PERIODO DI LOCKDOWN PER COVID-19

Di recente pubblicazione su *Journal of Cystic Fibrosis* è un articolo scritto dai colleghi del Centro FC dell'ospedale Gaslini di Genova in collaborazione con l'Istituto di ricerca Mario Negri di Milano. L'obiettivo è stato di valutare l'impatto della pandemia da SARS-Cov2 e del periodo di *lockdown* sulla sfera psicologica dei pazienti FC adulti, comparandolo con quanto successo nella popolazione sana e per la quale precedenti lavori avevano descritto problematiche quali disturbi emotivi, depressione, stress, abbassamento del tono dell'umore, irritabilità, insonnia, rabbia, esaurimento emotivo.

Nel contesto della pandemia i pazienti FC avrebbero potuto essere condizionati negativamente dal pensiero di avere una malattia cronica potenzialmente capace di aumentare i rischi di mortalità e morbilità in caso di infezione da SARS-Cov2 e dalla riduzione del numero di visite di controllo (se non urgenti) presso il centro di appartenenza.

Lo studio, di tipo caso-controllo, è stato condotto nel periodo di massima diffusione del SARS-Cov2 (marzo-maggio 2020). Sono stati utilizzati due specifici questionari validati ed elaborati per i pazienti adulti FC (questionario FC) e non-FC (questionario GP), da compilare via web. Complessivamente i questionari sono stati compilati da 712 pazienti FC (23% dell'intera popolazione di pazienti FC adulti italiani) e da 3.560 controlli sani selezionati in maniera random nella popolazione generale.

I due gruppi risultavano appaiati per varie caratteristiche demografiche (fasce d'età, genere, tipo di educazione, occupazione, convivenza con altre persone). Le fasce d'età più rappresentate in entrambi i gruppi erano quelle 18-30 anni (38%) e 31-50 anni (52%), con prevalenza delle donne (59%). Nel gruppo FC c'era una maggiore percentuale di persone con diploma di scuola superiore, mentre nel gruppo non-FC erano più rappresentate persone con studi universitari. Le percentuali di disoccupati, casalinghe o pensionati erano più alte nel gruppo FC, mentre nel gruppo controllo era più alta la percentuale di persone che vivevano da sole. Nel periodo considerato il 30% dei pazienti FC ha dichiarato di non lavorare per motivi di salute vs nessuno del gruppo controllo. Durante il periodo di *lockdown*, più pazienti del gruppo FC hanno dichiarato di aver avuto problemi di salute nelle 2 settimane precedenti la compilazione del questionario (35% vs 18%), sintomi potenzialmente evocativi di COVID-19 (ma verosimilmente riferibili alla patologia di base nella maggior parte dei casi), di aver effettuato tamponi o quarantena. Viceversa i controlli sani hanno dichiarato un maggior numero di contatti con persone positive al SARS-Cov2 e di uscite dall'ambiente domestico nella settimana precedente. I social media, i familiari e gli amici sono stati consultati più frequentemente dai controlli (65% vs 52%), mentre i pazienti FC hanno cercato più frequentemente il medico di famiglia o il centro FC (52% vs 12%).

La *Tabella 1* mostra i risultati dell'analisi statistica comparativa tra i due gruppi relativamente a disagio psicologico, sintomi di ansietà, sintomi depressivi e sintomi fisici. Complessivamente circa un paziente su due sia della popolazione FC che di quella sana ha riferito un certo grado di disagio psicologico. Comparando i due gruppi si osserva che il livello di disagio, di qualsiasi grado esso sia (lieve-moderato o severo), era più basso nel gruppo FC, con differenza statisticamente significativa per quello lieve-moderato (OR 1.20, CI95% 1.01-1.41, $p=0.03$). Il livello di disagio non correlava col grado di deterioramento della funzionalità respiratoria espressa dai valori di FEV₁ (*Tabella 2*). Relativamente ai sintomi di ansietà il gruppo controllo mostrava una frequenza significativamente più alta (del 55%) di sintomi lievi-moderati rispetto al gruppo FC (OR 1.55, CI95% 1.04-2.32, $p=0.03$). Non c'erano invece differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda sintomi depressivi e sintomi fisici. Nel gruppo FC la popolazione femminile risultava quella più interessata da tutte le suddette problematiche.

	pwCFs (N = 712) N (%)	controls (N = 3560) N (%)	Total (N = 4272) N (%)	OR ¹	CI 95%	p
PSYCHOLOGICAL DISTRESS						
Normal	388 (54.5)	1775 (49.9)	2163 (50.6)	Reference		
Mild/Moderate	286 (40.2)	1564 (43.9)	1850 (43.3)	1.20	(1.01-1.41)	0.0364
Severe	38 (5.3)	221 (6.2)	259 (6.1)	1.27	(0.89-1.83)	0.1929
ANXIETY SYMPTOMS						
Normal	682 (95.8)	3344 (93.9)	4026 (94.2)	Reference		
Mild/Moderate	28 (3.9)	213 (6.0)	241 (5.6)	1.55	1.04-2.32	0.0325
Severe	2 (0.3)	3 (0.1)	5 (0.1)	0.31	0.05-1.83	0.1949
DEPRESSIVE SYMPTOMS						
Normal	641 (90.0)	3127 (87.8)	3768 (88.2)	Reference		
Mild/Moderate	61 (8.6)	370 (10.4)	431 (10.1)	1.24	0.94-1.65	0.1327
Severe	10 (1.4)	63 (1.8)	73 (1.7)	1.29	0.66-2.53	0.4563
PHYSICAL SYMPTOMS						
Normal	688 (96.6)	3411 (95.8)	4099 (96.0)	Reference		
Mild/Moderate	21 (2.9)	133 (3.7)	154 (3.6)	1.28	0.80-2.04	0.3048
Severe	3 (0.4)	16 (0.4)	19 (0.4)	1.08	0.31-3.70	0.9078

¹ OR¹ Parameter Reference: Mild/Moderate-Severe vs Normal.

Tabella 1: confronto tra disagio psicologico, sintomi di ansietà, sintomi depressivi e sintomi fisici misurati nei pazienti adulti FC (pwCFs) vs controlli sani.

ppFEV ₁	Psychological Distress				OR ¹	p
	Normal N (%)	Mild/Moderate N (%)	Severe N (%)	Total N (%)		
≥80	152 (39.4)	115 (40.8)	21 (55.3)	288 (40.8)	Reference	
40-79	181 (46.9)	131 (46.5)	15 (39.5)	327 (46.3)	0.90 (0.66-1.24)	0.52
<40	53 (13.7)	36 (12.8)	2 (5.2)	91 (12.9)	0.80 (0.50-1.29)	0.36
Total	386 (100.0)	282 (100.0)	38 (100.0)	706 (100.0)		
Missing	2	4	0	6		

¹ OR¹ Parameter Reference: Mild-Moderate/Severe vs Normal.

Tabella 2: disagio psicologico misurato nei pazienti adulti FC (pwCFs) rapportato alla funzionalità respiratoria (FEV₁).

In conclusione questo studio conferma l'elevata incidenza di problematiche della sfera psichica nella popolazione generale sana, con risultati in linea con quanto già messo in evidenza da altri studi.

Confrontati con la popolazione generale i pazienti adulti FC tendono ad avere globalmente meno disagi psichici e meno sintomi di ansietà. Questo dato potrebbe essere spiegato, a dire degli autori, dalla maggiore conoscenza, consapevolezza e abilità che i pazienti FC hanno acquisito nel tempo sulle misure per minimizzare il rischio di cross-infezioni, quali l'uso della mascherina, l'igiene delle mani e il distanziamento. L'esperienza maturata da un lato li fa sentire più sicuri nel proteggersi dal SARS-Cov2, dall'altro conferisce loro maggiori risorse psicologiche e maggiore abilità nel fronteggiare tutte le difficoltà create dalla pandemia.

In letteratura c'è qualche studio in cui gli autori giungono a conclusioni simili. Uno studio belga mostra che l'impatto della pandemia sul benessere emotivo non è più alto nei pazienti FC rispetto alla popolazione generale. Degli 80 adulti FC analizzati più del 30% riferiva stanchezza e più del 40% riferiva aumentati livelli di stress rispetto al periodo pre-pandemico, dati simili con quanto riportato da altri studi per la popolazione sana. Uno studio turco ha mostrato più elevati livelli di ansietà in ragazzi sani di 13-18 anni di età rispetto a ragazzi FC di pari età, mentre nelle madri i dati si invertivano, avendo quelle con figlio FC score di ansietà significativamente più alti nel periodo pandemico. Infine il concetto che i pazienti FC non vanno peggio rispetto ai controlli sani è stato anche sottolineato da uno studio greco che mostra sovrapponibili livelli di ansia e depressione nel periodo pandemico tra soggetti con malattie croniche in generale e popolazione sana.

Dallo studio emerge che nei pazienti FC la severità della patologia non condiziona la loro sintomatologia psichica. Questo dato è in contrasto con quanto evidenziato da molti studi in letteratura in cui si evidenzia che la minore funzionalità respiratoria, espressione di maggiore severità di malattia, correla con una peggiore qualità di vita misurata con specifici questionari validati. Questa discrepanza potrebbe essere spiegata, secondo gli autori, dal fatto che l'eccezionalità della situazione pandemica rende i dati rilevati in corso di questa non comparabili con quelli rilevati in epoca pre-pandemica.

Gli autori sottolineano quelli che possono essere i limiti dello studio. Averlo condotto online ha sicuramente favorito la partecipazione, ma può non aver permesso ad alcuni pazienti FC di meglio specificare alcuni aspetti o di riportare problematiche o dubbi non specificati nel questionario. Alcuni dei sintomi riportati nel questionario possono essere anche propri della malattia di base (es. astenia), cosa che può rendere difficile la loro attribuzione alla malattia stessa o a problemi di natura mentale; pertanto le scale utilizzate potrebbero comportarsi diversamente nei pazienti FC e nei soggetti sani. Nei pazienti FC altri parametri clinici diversi dalla funzionalità respiratoria e non investigati dai questionari utilizzati potrebbero aver influenzato le risposte e quindi i risultati finali. Ultimo limite evidenziato è la ristrettezza del periodo temporale a cui i questionari raccolti hanno fatto riferimento.

Una sicura utilità dello studio è quella di aver confermato che un gran numero di pazienti FC durante il periodo pandemico hanno manifestato problematiche psichiche. Da qui la raccomandazione di effettuare su tutti i pazienti uno screening ed organizzare un eventuale supporto psicologico precoci, allo scopo di intercettare rapidamente specifiche problematiche e intervenire immediatamente per scongiurare una loro evoluzione in condizioni psicopatologiche più severe.

Giuseppe Vieni, Pediatria, Ravenna
 (giusepveieni@libero.it)

Riferimenti bibliografici:

Ciprandi R, Bonati M, Campi R, Pescini R, Castellani C. Psychological distress in adults with and without cystic fibrosis during the COVID-19 lockdown. *J Cyst Fibros* 2021; 20:198-204

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



Questa serie intende portare all'attenzione della comunità scientifica e laica nuovi sviluppi nelle scienze mediche e biologiche, non necessariamente e direttamente collegate alla fibrosi cistica. Alcune scoperte presentate da studi comunque rigorosi devono passare il vaglio, è vero, di conferme a breve e a largo raggio, in altri laboratori di ricerca e in studi clinici applicativi, ma possono presentare dei risvolti e delle conseguenze che, talvolta, non sono al momento prevedibili. Pertanto questa rubrica vuole essere davvero una "capsula" del tempo, in cui chiunque è benvenuto a includere e conservare nuove scoperte o nuovi sviluppi di vecchi studi, in modo da prospettare un futuro avanzamento nella medicina, quando verrà aperta al momento giusto.

La terapia genica è il "Sacro Graal" della fibrosi cistica e, da quando il gene CFTR è stato clonato, si sono succeduti vari tentativi di trasferimento del gene wild-type in vivo nelle vie respiratorie dei pazienti FC, con molti insuccessi. In questi ultimi tempi, la terapia cellulare sta affiancando la terapia genica con un approccio ex-vivo. Si tratta di strategie complesse che, ormai, non possono prescindere da quel bisturi molecolare di precisione che è CRISPR/Cas9, e che propongono di usare cellule staminali basali delle vie aeree superiori (nasali/sinusal). Si potrebbe quindi pensare ad una terapia genica "universale" (ovvero per la gran parte degli individui con FC) facendo uso di cellule autologhe che poi vadano a ricostituire l'epitelio respiratorio FC danneggiato. È questo l'argomento dell'articolo discusso in questo numero da Fiorentina Ascenzioni, Professore associato in Microbiologia Generale presso il dipartimento di Biologia e Biotecnologie Cellulari, Università "La Sapienza" di Roma. Da oltre venti anni, i suoi interessi di ricerca sono focalizzati allo studio della fibrosi cistica, dapprima per lo sviluppo di sistemi di terapia genica, successivamente per lo studio delle interazioni ospite-patogeno, in particolare *Pseudomonas aeruginosa*-cellule fagocitiche. Viene coadiuvata in questa disamina da Luca Cavinato, dottore di ricerca (PhD) in Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università "La Sapienza" di Roma, il quale si occupa prevalentemente di studiare i meccanismi di interazione tra *Pseudomonas aeruginosa* e cellule fagocitiche.

Massimo Conese

TARGETED REPLACEMENT OF FULL-LENGTH CFTR IN HUMAN AIRWAY STEM CELLS BY CRISPR/Cas9 FOR PAN-MUTATION CORRECTION IN THE ENDOGENOUS LOCUS

Sriram Vaidyanathan, Ron Baik, Lu Chen, Dawn T. Bravo, Carlos J. Suarez, Shayda M. Abazari, Ameen A. Salahudeen, Amanda M. Dudek, Christopher A. Teran, Timothy H. Davis, Ciaran M. Lee, Gang Bao, Scott H. Randell, Steven E. Artandi, Jeffrey J. Wine, Calvin J. Kuo, Tushar J. Desai, Jayakar V. Nayak, Zachary M. Sellers, Matthew H. Porteus

Molecular Therapy 2021 Mar 29; S1525-0016(21)00152-0

La fibrosi cistica (FC) è una delle malattie genetiche più comuni che riduce l'aspettativa di vita ed è causata da una varietà di mutazioni nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della FC (CFTR). Sono all'incirca 2000 le mutazioni note che possono causare FC, tra queste le più comuni sono 160 di cui la F508del, associata a una maggiore severità della malattia, è presente in almeno una copia in circa 85% dei pazienti. Mutazioni nel gene CFTR portano alla produzione di una proteina con funzionalità ridotta o assente che è alla base delle manifestazioni cliniche della FC. Gli approcci terapeutici sono pertanto mirati alla correzione della proteina o del gene. La correzione della proteina mutata è oggi possibile grazie allo sviluppo di piccole molecole, dette modulatori della CFTR, che ne aumentano la funzione, migliorando lo stato di salute dei pazienti [1–3]. Tuttavia, i modulatori sono mutazione-specifici, attualmente disponibili per pazienti con almeno una mutazione F508del o alcune mutazioni di "gating" e la loro efficacia terapeutica è molto eterogenea [1–3]. Inoltre, i modulatori devono essere somministrati giornalmente, sono costosi e ripristinano solo parzialmente la funzione della CFTR [2,4,5].

Il secondo approccio, ovvero il ripristino del gene mutato, è oggetto della terapia genica che, pur essendo un valido strumento terapeutico in uso per altre malattie genetiche, non è ancora oggi applicabile alla fibrosi cistica. Nonostante, diversi studi abbiano dimostrato che è possibile fornire una copia del cDNA CFTR alle cellule epiteliali delle vie aeree superiori e inferiori [6–8] non sono stati ottenuti miglioramenti stabili nel tempo degli effetti terapeutici e quindi della funzione polmonare. In parte ciò può essere attribuito alla mancanza di sistemi efficaci di veicolazione del gene sano nelle vie aeree FC. Recentemente, l'attenzione di molti ricercatori si è spostata sui sistemi di editing del genoma che sono in fase di sperimentazione *in vivo* in alcune malattie

genetiche, quali la distrofia muscolare [9]. Tuttavia, l'applicazione di questo approccio *in vivo* non è esente da problemi di stabilità in quanto è stato osservato, in modelli murini, che la risposta immunitaria dell'ospite contro gli enzimi utilizzati nel gene editing, limita la persistenza delle cellule geneticamente corrette [10]. Per superare questo problema è stato proposto l'uso di cellule staminali delle vie aeree autologhe corrette mediate editing genomico e trapiantate nell'organo bersaglio [11].

La scoperta e lo sviluppo di sistemi di integrazione sito-specifici, quali nucleasi a dita di zinco, TALEN e Cas9, consentono l'inserimento preciso di sequenze di DNA esogene nel genoma [12,13]. Utilizzando questi sistemi, F508del e altre mutazioni *CFTR* sono state corrette in cellule staminali intestinali primarie e in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) [14–16]. Quest'ultime sono state differenziate in epitelii delle vie aeree, esprimenti *CFTR*, e costituiti da cellule ciliate, secretorie e basali [17,18], ma il loro potenziale di differenziamento a lungo termine deve ancora essere convalidato [19].

Vaidyanathan S. e collaboratori, della Stanford University, in uno studio pubblicato recentemente dalla rivista *Molecular Therapy* [20], propongono in alternativa l'uso di cellule staminali delle vie aeree derivate dagli epitelii nasali e sinusali, denominate cellule staminali basali delle vie aeree superiori (UABCs), che gli stessi hanno precedentemente testato con un approccio di gene-editing mutazione-specifico per la F508del [21]. Pur avendo ottenuto risultati positivi in termini di recupero della funzione *CFTR*, gli autori, vista la numerosità delle mutazioni responsabili della FC, alcune rare, altre ancora sconosciute, propongono ora una strategia applicabile a tutti i pazienti FC e indipendente dalle mutazioni *CFTR*, che consiste nell'inserimento dell'intero cDNA *CFTR* nel locus endogeno *CFTR*. Di fatto l'approccio proposto dagli autori coniuga i precedenti approcci di terapia genica, veicolazione ed integrazione casuale del gene *CFTR* in cellule FC, con l'editing genomico che consente di dirigere un determinato DNA esogeno in una specifica regione del genoma. Il sistema selezionato dagli autori impiega la nucleasi Cas9 e un vettore basato sul virus adenoassociato (AAV) per l'inserimento del cDNA *CFTR* nel locus *CFTR* delle cellule bersaglio.

Tuttavia, dato che il sistema Cas9/AAV presenta dei limiti di assemblaggio della particella virale l'informazione genica necessaria per l'inserimento sito-specifico del cDNA *CFTR* è stata suddivisa in due vettori che sono poi ricomposti mediante ricombinazione omologa nella cellula stessa [22]. Utilizzando questo approccio, il cDNA *CFTR* e una cassetta di arricchimento che esprime il CD19 troncato (tCD19) viene integrato nel locus *CFTR* delle cellule staminali basali delle vie aeree. Tali cellule potranno poi essere utilizzate, *ex vivo*, per una terapia genica universale indipendente dalla mutazione *CFTR* del paziente FC.

Gli autori iniziano con il miglioramento delle procedure di isolamento e coltivazione delle cellule staminali UABCs che vengono ottenute da frammenti biotipici prelevati di pazienti FC e non FC sottoposti a chirurgia endoscopica funzionale dei seni paranasali. A tale scopo sono ottimizzati i componenti per il rivestimento delle superfici biocompatibili su cui far crescere le cellule, in particolare si sperimenta l'uso della laminina ricombinante, e il terreno di coltura. La capacità di espansione delle UABCs, controllata anche mediante analisi dell'attività della telomerasi e della lunghezza delle estremità telomeriche, risulta così superiore, di un fattore 1.5 ± 0.4 , rispetto a quanto precedentemente ottenuto [21].

Per dirigere il cDNA nel locus *CFTR* sono stati prodotti due distinti vettori AAV che, in seguito a un taglio mediato da Cas9 e due eventi sequenziali di riparo per ricombinazione omologa, vengono inseriti, insieme a una cassetta di arricchimento, nel sito bersaglio, nello specifico tra il 5' UTR e l'introne 1 del gene endogeno *CFTR* (Figura 1). La cassetta di arricchimento, posta a valle del cDNA *CFTR* contiene la porzione extracellulare del CD19 (tCD19) utilizzato per isolare la sottopopolazione di UABCs in cui è stato correttamente inserito il cDNA. Inoltre, qualora si rendesse necessario eliminare la progenie cellulare che esprime la sequenza inserita, tCD19 può essere utilizzata come bersaglio sia per la terapia delle cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) sia per terapia anticorpale specifica (blinatumomab).

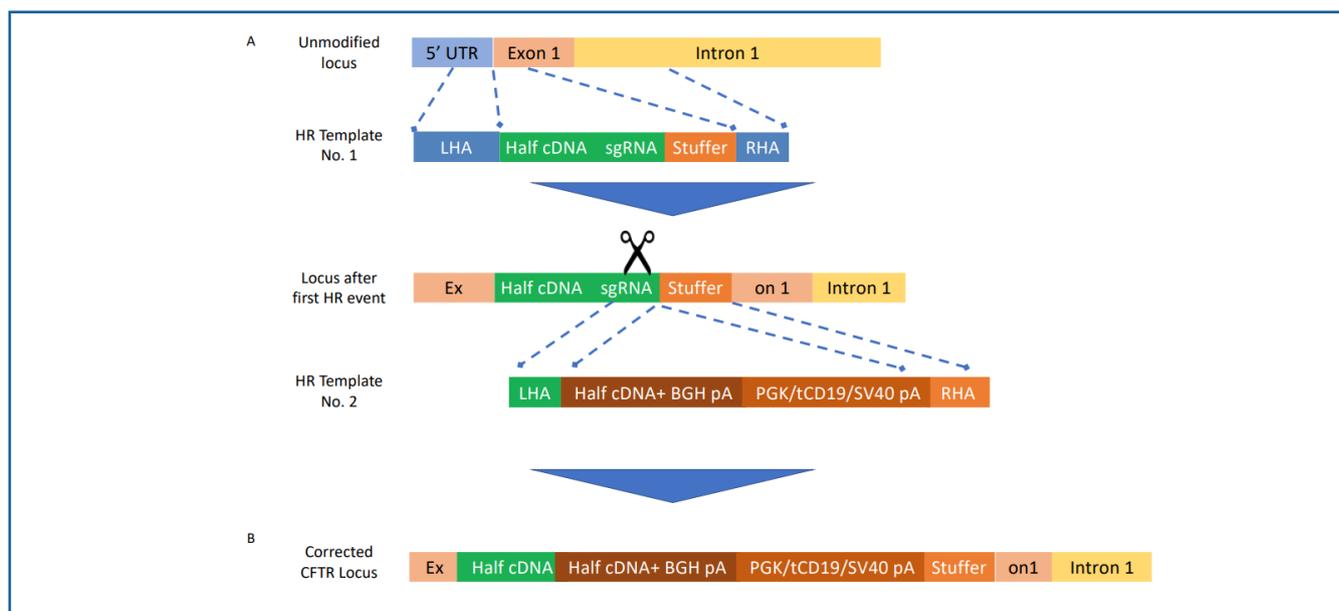


Figura 1. Rappresentazione schematica degli eventi di ricombinazione omologa che si susseguono per l'inserimento del cDNA *CFTR* nel locus *CFTR*. Nel pannello A sono riportati in forma schematica: il locus *CFTR* bersaglio, "unmodified locus"; il primo evento di ricombinazione che permette l'inserimento della prima metà del cDNA, "HR Template No. 1"; il risultato del primo evento di ricombinazione "Locus after first HR event"; il secondo evento di ricombinazione che permette l'inserimento della seconda metà del cDNA "HR Template No. 2". Nel pannello B è riportato lo schema del locus *CFTR* corretto. Tratto da Vaidyanathan et al., *Mol. Ther.* 2021 [20].



Il sistema è stato dapprima testato in cellule UABCs isolate da donatori non CF. A tale scopo il complesso sgRNA/Cas9 (il “bisturi molecolare”) è stato introdotto nelle cellule che successivamente sono state incubate con i due vettori AAV (che trasportano il gene *CFTR*). L’analisi citofluorimetrica ha evidenziato l’espressione del tCD19 in circa il 3% delle cellule, valore che raggiunge il 69% ± 19% dopo espansione e arricchimento delle cellule CD19⁺ mediante FACS sorting. Inoltre, tramite sequenziamento genico è stato confermato l’inserimento atteso del cDNA della *CFTR*.

Si è passati quindi al trattamento di UABCs isolate da 4 pazienti FC, omozigoti o eterozigoti per la mutazione F508del, che hanno dato risultati analoghi a quelli ottenuti con le cellule di controllo non FC. Inoltre, è stata testata la capacità di ripristinare la *CFTR* in cellule con mutazioni di classe I (nonsense), quali W1282X e R553X. Questo è stato verificato in cellule epiteliali bronchiali HBECs, isolate da 7 donatori FC. Anche queste varianti sono state corrette inizialmente al 10% ± 5% per arrivare con la procedura di arricchimento al 72% ± 19% di cellule corrette.

Al fine di verificare l’effettiva funzionalità della *CFTR* inserita nelle UABCs e HBECs e la loro capacità di differenziare in cellule epiteliali ciliate, le cellule sono state coltivate con la metodologia “interfaccia aria-liquido” per 28-35 giorni. La presenza di marcatori di differenziamento e l’attività della *CFTR*, esaminata tramite Western Blot e misurazione della corrente di corto circuito, hanno evidenziato un ripristino della funzionalità della *CFTR* a livelli paragonabile alle cellule di soggetti non FC. Collettivamente, questi risultati hanno dimostrato che la strategia messa appunto dal gruppo di ricerca di Stanford riesce efficacemente a inserire una *CFTR* completa e funzionale in cellule staminali isolate da pazienti FC.

Per studiare la sicurezza di questo approccio gli studiosi hanno affrontato il problema delle integrazioni non specifiche, off-target (OT), e il potenziale accumulo di mutazioni che possono aumentare il rischio di formazione dei tumori. L’effetto off-target è mediato dall’attività di Cas9 guidata da appaiamenti imperfetti dell’sgRNA e porta all’inserimento dei frammenti di DNA in siti diversi da quello programmato. Sono stati esaminati 50 possibili siti OT, sia considerando la Cas9 wild-type (WT-Cas9) sia una Cas9 ad alta fedeltà (HiFi Cas9) [23]. Tra questi è stato esaminato nel dettaglio il sito OT-3 che ha mostrato essere interessato dall’attività di WT-Cas9 in circa il 50% dei casi, valore che scendeva di circa 30 volte per la HiFi Cas9. In nessun caso è stata riscontrata una diminuzione della attività on-target.

Infine, poiché è stato riportato che l’editing genomico può aumentare il rischio di formazione di tumori solidi, è stato applicato il protocollo STAMP (Stanford Solid Tumor Actionable Mutation Panel), che prevede l’analisi di 130 geni associati alla formazione di tumori solidi [24–27]. Le uniche mutazioni individuate da questa analisi erano localizzate in pochissimi geni ed erano riscontrabili anche in cellule di controllo non sottoposte a editing, suggerendo che le mutazioni non sono associabili all’editing genomico.

In conclusione, gli esperimenti riportati nel lavoro di Vaidyanathan e collaboratori, dimostrano che l’intero cDNA *CFTR* e una cassetta di arricchimento possono essere inseriti nel locus *CFTR* endogeno delle cellule staminali basali delle vie aeree superiori utilizzando Cas9 e due vettori AAV opportunamente ingegnerizzati. Le cellule staminali corrette con questo sistema si differenziano *in vitro* per produrre foglietti epiteliali che mostrano un trasporto di cloruro mediato dalla *CFTR* che è, in media, il 70-80% dei livelli osservati nei controlli non FC. Inoltre, è stato verificato che pur essendosi verificati eventi off-target, questi non alterano il potenziale tumorale delle cellule corrette. Questi risultati aprono la strada allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, che potrebbero garantire una cura stabile nel tempo per tutti i pazienti FC, in particolare per quei pazienti che non dispongono di altre opportunità terapeutiche per il ripristino della funzione *CFTR*. Questo è quello che auspicano gli autori, tuttavia restano importanti punti da esplorare e tra questi quello certamente più rilevante riguarda la capacità delle cellule UABCs autologhe corrette di colonizzare gli epitelii respiratori FC. Come promuovere l’attecchimento di queste cellule nelle vie aeree FC che tipicamente sono ricoperte di uno spesso strato di muco e colonizzate da patogeni opportunisti, resta una questione aperta. A tal riguardo, gli autori citano test di incorporazione delle cellule UABCs corrette in epitelii intestinali di suino e test di ripopolamento dei seni mascellari che richiederebbero un numero accettabile di cellule corrette, pari a 1,3 milioni per seno. Dati che suggeriscono la fattibilità del processo di trapianto cellulare. Infine, non si accenna a possibili risposte immunitarie dell’ospite contro le cellule corrette. Confidiamo comunque che questo stesso gruppo di ricerca, ed altri ricercatori, possano proseguire le loro ricerche, per ottenere un risultato atteso da tanti anni, fin dal 1989, anno della scoperta del gene *CFTR* [28] che sembrava averci donato una soluzione rapida, l’aggiunta del gene sano nelle cellule malate, per ridare respiro a tutti i pazienti FC.

Fiorentina Ascenzioni e Luca Cavinato, Università La Sapienza, Roma
(fiorentina.ascenzioni@uniroma1.it) (luca.cavinato@uniroma1.it)

Riferimenti bibliografici:

1. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377: 2013–2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846
2. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394: 1940–1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8
3. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379: 1612–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1807120
4. Bose SJ, Krainer G, Ng DRS, Schenkel M, Shishido H, Yoon JS, et al. Towards next generation therapies for cystic fibrosis: Folding, function and pharmacology of *CFTR*. *J Cyst Fibros.* 2020;19 Suppl 1: S25–S32. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.009

5. Konstan MW, Flume PA. Clinical care for cystic fibrosis: preparing for the future now. *Lancet Respir Med.* 2020;8: 10–12. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30334-0
6. Moss RB, Milla C, Colombo J, Accurso F, Zeitlin PL, Clancy JP, et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Hum Gene Ther.* 2007;18: 726–732. doi: 10.1089/hum.2007.022
7. Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3: 684–691. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00245-3
8. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, Moran ML, Batson EP, Dimiceli S, et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrastomies. *Hum Gene Ther.* 2002;13: 1349–1359. doi: 10.1089/104303402760128577
9. Amoasii L, Long C, Li H, Mireault AA, Shelton JM, Sanchez-Ortiz E, et al. Single-cut genome editing restores dystrophin expression in a new mouse model of muscular dystrophy. *Sci Transl Med.* 2017;9: ean8081. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8081
10. Li A, Tanner MR, Lee CM, Hurley AE, De Giorgi M, Jarrett KE, et al. AAV-CRISPR Gene Editing Is Negated by Pre-existing Immunity to Cas9. *Mol Ther.* 2020;28: 1432–1441. doi: 10.1016/j.yymthe.2020.04.017
11. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, et al. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nat Med.* 2019;25: 249–254. doi: 10.1038/s41591-018-0326-x
12. Porteus M. Genome Editing: A New Approach to Human Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56: 163–190. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124454
13. Porteus MH. A New Class of Medicines through DNA Editing. *N Engl J Med.* 2019;380: 947–959. doi: 10.1056/NEJMr1800729
14. Schwank G, Koo B-K, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, Demircan T, et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell.* 2013;13: 653–658. doi: 10.1016/j.stem.2013.11.002
15. Firth AL, Menon T, Parker GS, Qualls SJ, Lewis BM, Ke E, et al. Functional Gene Correction for Cystic Fibrosis in Lung Epithelial Cells Generated from Patient iPSCs. *Cell Rep.* 2015;12: 1385–1390. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.062
16. Crane AM, Kramer P, Bui JH, Chung WJ, Li XS, Gonzalez-Garay ML, et al. Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* 2015;4: 569–577. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.02.005
17. McCauley KB, Hawkins F, Serra M, Thomas DC, Jacob A, Kotton DN. Efficient Derivation of Functional Human Airway Epithelium from Pluripotent Stem Cells via Temporal Regulation of Wnt Signaling. *Cell Stem Cell.* 2017;20: 844–857.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.03.001
18. Firth AL, Dargitz CT, Qualls SJ, Menon T, Wright R, Singer O, et al. Generation of multiciliated cells in functional airway epithelia from human induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111: E1723–1730. doi: 10.1073/pnas.1403470111
19. Bercal A, Lee RE, Randell SH, Hawkins F. Challenges Facing Airway Epithelial Cell-Based Therapy for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2019;10: 74. doi: 10.3389/fphar.2019.00074
20. Vaidyanathan S, Baik R, Chen L, Bravo DT, Suarez CJ, Abazari SM, et al. Targeted replacement of full-length CFTR in human airway stem cells by CRISPR-Cas9 for pan-mutation correction in the endogenous locus. *Mol Ther.* 2021; S1525-0016(21)00152-0. doi: 10.1016/j.yymthe.2021.03.023
21. Vaidyanathan S, Salahudeen AA, Sellers ZM, Bravo DT, Choi SS, Batish A, et al. High-Efficiency, Selection-free Gene Repair in Airway Stem Cells from Cystic Fibrosis Patients Rescues CFTR Function in Differentiated Epithelia. *Cell Stem Cell.* 2020;26: 161–171.e4. doi: 10.1016/j.stem.2019.11.002
22. Bak RO, Porteus MH. CRISPR-Mediated Integration of Large Gene Cassettes Using AAV Donor Vectors. *Cell Rep.* 2017;20: 750–756. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.064
23. Vakulskas CA, Dever DP, Rettig GR, Turk R, Jacobi AM, Collingwood MA, et al. A high-fidelity Cas9 mutant delivered as a ribonucleoprotein complex enables efficient gene editing in human hematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2018;24: 1216–1224. doi: 10.1038/s41591-018-0137-0
24. Gomez-Ospina N, Scharenberg SG, Mostrel N, Bak RO, Mantri S, Quadros RM, et al. Human genome-edited hematopoietic stem cells phenotypically correct Mucopolysaccharidosis type I. *Nat Commun.* 2019;10: 4045. doi: 10.1038/s41467-019-11962-8
25. Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclow NCW, Modlin LA, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med.* 2014;20: 548–554. doi: 10.1038/nm.3519
26. Hadd AG, Houghton J, Choudhary A, Sah S, Chen L, Marko AC, et al. Targeted, high-depth, next-generation sequencing of cancer genes in formalin-fixed, paraffin-embedded and fine-needle aspiration tumor specimens. *J Mol Diagn.* 2013;15: 234–247. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.11.006
27. Wong SQ, Li J, Tan AY-C, Vedururu R, Pang J-MB, Do H, et al. Sequence artefacts in a prospective series of formalin-fixed tumours tested for mutations in hotspot regions by massively parallel sequencing. *BMC Med Genomics.* 2014;7: 23. doi: 10.1186/1755-8794-7-23
28. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245: 1066–1073. doi: 10.1126/science.2475911

NOVITÀ DALLA LIFC



ALLA NONA EDIZIONE DEL FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA, INSIEME A PAZIENTI, CAREGIVER E ISTITUZIONI, LIFC PONE LE BASI DEI NUOVI MODELLI ASSISTENZIALI IN FIBROSI CISTICA



Uno spazio di partecipazione per ascoltare e dare voce alle persone con fibrosi cistica e aprire una finestra sulla patologia: questo, da 9 edizioni, è lo spirito che caratterizza il **Forum italiano sulla Fibrosi Cistica**, il principale appuntamento con l'informazione e l'aggiornamento sulla malattia.

La persona con fibrosi cistica con i suoi bisogni di vita e di cura resta il file rouge dell'edizione 2021, mentre 'cambiamento' è la parola chiave su cui sarà

incentrato il dibattito durante l'evento.

L'approvazione della rimborsabilità del nuovo farmaco innovativo per la fibrosi cistica, frutto anche del lavoro congiunto tra LIFC, SIFC e FFC, le tre realtà che in Italia sostengono l'attività di assistenza, cura e ricerca scientifica, segna infatti il traguardo di quella rivoluzione terapeutica in atto da anni che sta dimostrando di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita per le persone con fibrosi cistica. Alla luce di queste novità in ambito terapeutico sarà necessario innovare gli attuali modelli assistenziali e adattarli alle esigenze di una popolazione di pazienti adulti in continua crescita.

Un cambiamento che LIFC vuole contribuire a riscrivere nel corso della prima sessione del Forum, "**Il Manifesto della Fibrosi Cistica: nuovi modelli assistenziali alla luce dei progressi terapeutici**", dalla quale scaturirà un documento programmatico frutto del confronto con i principali stakeholders di sistema impegnati nella cura della malattia.

Sotto la lente anche il tema dei farmaci, nella sessione '**Orizzonte Farmaci**', che abbraccia un ventaglio di argomenti: dalle procedure relative alla rivalutazione del prezzo dei farmaci e alla loro rimborsabilità da parte del SSN, agli eventuali effetti avversi dei potenziatori e modulatori della proteina CFTR, a quello più ampio della farmacovigilanza in quanto, in materia di sicurezza dei farmaci, è fondamentale accrescere la consapevolezza e la partecipazione di quei pazienti che, come le persone con fibrosi cistica, devono assumere farmaci con regolarità per salvaguardare la propria qualità di vita,

A concludere gli interventi legati all'ambito delle 'cure' sarà **un aggiornamento sulla ricerca transfrontaliera e internazionale** con le novità in ambito terapeutico provenienti dai due principali convegni, lo European Cystic Fibrosis Conference e il North American Cystic Fibrosis Conference.

Ulteriori sessioni di approfondimento saranno dedicate agli argomenti segnalati dal **Laboratorio Pazienti Adulti**: dalla **genitorialità nell'era dei modulatori**, allo **screening al portatore sano** tra etica e libertà di scelta.

Diritti, tutele, scuola, lavoro e inclusione sociale sono temi prioritari nell'agenda LIFC a cui sarà dedicato ampio spazio nella parte conclusiva dell'evento anche attraverso il confronto con parlamentari e rappresentanti di agenzie e di strutture tecniche.

Cosa ci porteremo a casa? Ce lo chiediamo al termine di ogni appuntamento prezioso come il Forum. Questa è la seconda edizione che ci vede lontani, che ci vede seguire il Forum italiano sulla Fibrosi Cistica da casa, ma andiamo via ugualmente diversi con la speranza e la voglia di continuare a vivere il presente per costruire il domani delle persone con fibrosi cistica.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica - LIFC
(comunicazione@fibrosicistica.it)



NOVITÀ DALLA FFC

A PROPOSITO DI RIVOLUZIONI E DI NORMALITÀ

Il grande filosofo della scienza Thomas Kuhn sosteneva che questa procedesse per “rivoluzioni” intervallate da periodi di “normalità”, caratterizzati dall'accumulo di osservazioni che consolidavano il paradigma dominante. Gli approfondimenti fatti dalla “scienza normale” finivano però per intaccare in qualche modo questo paradigma rendendo necessaria un'altra rivoluzione. Kuhn pensava alle grandi rivoluzioni della scienza (la relatività, la fisica quantistica, si può aggiungere la scoperta che il DNA contiene le informazioni genetiche), ma, forzando un po' le cose, la sua teoria si può applicare a qualsiasi disciplina.

In fibrosi cistica (FC) sono state rivoluzioni relativamente recenti la scoperta di Paul Quinton che il dotto di riassorbimento delle ghiandole sudoripare presenta un difetto di trasporto di Cloro (1983) e il clonaggio del gene che codifica per CFTR (1989). Può considerarsi una rivoluzione l'introduzione in clinica del Trikafta/Kaftrio per gli omozigoti con mutazioni F508del/F508del o gli eterozigoti con mutazioni F508del/ e qualcos'altro (che cambia a seconda dei paesi dove viene usato il farmaco). È un'esagerazione? Non credo, perché rappresenta la prova del principio che migliorando la funzione del prodotto proteico del gene mutato riprende a migliorare tutto: il riassorbimento di Cloro e Sodio nel dotto di riassorbimento delle ghiandole sudoripare, la FEV1, l'infezione polmonare etc. Questo principio apre ovviamente la strada alla scoperta di molecole ancora più efficaci. È recentissimo l'annuncio da parte di Vertex dell'inizio di un programma di fase 3 per una nuova combinazione di due correttori (VX-121 e tezacaftor) e un nuovo potenziatori (VX-561). Un nuovo correttore di AbbVie (ABBV-2222) ha concluso la fase 2 di sperimentazione ed è in corso la sperimentazione di fase 2 in combinazione con un potenziatore (ABBV-3067). C'è anche la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca) nella sfida per identificare nuovi farmaci. Il progetto strategico chiamato *Task Force for Cystic Fibrosis* (TFCF), e coordinato da Tiziano Bandiera (IIT, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova), Luis Galletta e Nicoletta Pedemonte (IRCCS, Istituto Giannina Gaslini, Genova) ha portato all'identificazione di una molecola (ARN23765) che riesce a correggere il trasporto di Cloro in F508del/F508del a concentrazioni 100-1000 volte inferiori di quelle dei composti Vertex (Pedemonte et al., *Sci Adv* 2020, 6:eaay9669). Un' industria farmaceutica sta completando gli studi preclinici di ADME e tossicità ai fini di iniziare la sperimentazione clinica di ARN23765, da usare anche in combinazione con altre molecole. Inoltre, inizierà a breve un progetto, finanziato da FFC Ricerca e coordinato da Paola Barraja (Università di Palermo) e Luis Galletta (TIGEM) che estende studi precedentemente finanziati e che, sulla base dei dati già ottenuti, fa sperare di procedere fino all'identificazione di un nuovo farmaco da usare in combinazione con vecchi o nuovi correttori (Spanò et al., *Molecules* 2021, 26:1275).

La prova del principio che farmaci che migliorano la funzione di CFTR mutata migliorano anche le condizioni delle persone con fibrosi cistica è un paradigma assoluto? Per quanto tempo dura il loro effetto? Qual è il prezzo in termini di danni da tossicità del farmaco? Ci vuole tanta e buona ricerca “normale” per rispondere a queste domande, tanta capacità di osservazione, dove il *bed side* prende spazio rispetto al *bench*. FFC Ricerca ha ritenuto di contribuire a rispondere a queste domande. Parte a breve un progetto strategico multicentrico, di cui FFC Ricerca è promotrice (il coordinatore è Cesare Braggion, membro della Direzione Scientifica di FFC Ricerca) con la partnership di SIFC, che valuterà, coinvolgendo i Centri FC italiani, gli effetti del Trikafta in uso ex-compassionevole per le persone con malattia avanzata, non soltanto dal punto di vista dei benefici ma anche di eventuali effetti collaterali avversi che i trial clinici formali, di limitata durata, potrebbero non aver evidenziato.

Persone con la mutazione F508del in omozigosi o eterozigosi possono contare su diversi farmaci nuovi o in arrivo. Cosa deve aspettarsi quel quasi 10% di loro che presentano mutazioni che determinano una prematura interruzione della sintesi della proteina o alterazioni della trascrizione genica? Anche in quest'ambito potrebbero maturare rapidamente progressi tali da favorire una “rivoluzione”. Uno studio di fase 2 sta attualmente testando sicurezza e tollerabilità di ELX-02, una molecola che consente di scavalcare segnali di stop favorendo la sintesi completa di CFTR con mutazione G542X (Crawford DK et al., *J Cyst Fibros* 2021, 20:436-442). Farmaci basati su oligonucleotidi antisense sono stati riportati correggere la sintesi e la funzione di CFTR con la mutazione 3849 + 10 kb C-to-T che comporta alterazioni di splicing (Oren YS et al., *J Cyst Fibros* 2021, July 2, doi: 10.1016/j.jcf.2021.06.003). Va infine sottolineato come un recente studio evidenzi che l'azione di un composto che consente di scavalcare codoni di stop è fortemente potenziata dal trattamento combinato con classici correttori e potenziatori AbbVie, suggerendo che anche le persone con mutazioni di stop potranno trarre vantaggio dallo sviluppo di terapie intese per la mutazione F508del (Mutyam V et al., *AJRCMB* 2021, 64: 604-616; vedi commento di Cohen-Cyberknoh M et al., *AJRCMB* 2021, 64:531-532).

L'attenzione a riparare mutazioni che alterano trascrizione e traslazione della CFTR porta inevitabilmente in luce il grande assente nelle strategie “di cura” della fibrosi cistica. Di terapia genica si è parlato per decenni solo in sordina e dovendo constatare l'assenza di risultati. Qualcosa però potrebbe muoversi anche qui, per lo meno per quanto riguarda uno dei *requirements* obbligati per un approccio di terapia genica, vale a dire l'identificazione della cellula giusta in cui veicolare un

costrutto portante il gene sano. Infatti, è stato recentemente riportato che, contrariamente a quanto si ritenesse, anche in seguito ad importanti studi nel topo, nell'uomo il 90-95% della CFTR è espressa in cellule secretorie e basali, vale a dire le popolazioni cellulari che costituiscono la gran parte della mucosa bronchiale (Carraro G. et al., *Nature Med* 2021, 27: 806–814). C'è bisogno ora di un giusto vettore, di un costrutto che permetta la permanenza del gene CFTR per tempi relativamente lunghi, di un metodo con cui veicolare il vettore nelle vie aeree. Niente di facile certamente, però le cellule per accogliere il gene sono lì in grande numero e, in parte, ben esposte sulla superficie mucosa. FFC Ricerca dovrà certamente impegnarsi a trovare le forme migliori per far fare un salto di qualità alla ricerca tesa ad identificare meccanismi per correggere mutazioni di stop e alterazioni dello splicing e, più in generale, nuovi approcci di terapia genica.

Le mutazioni del gene CFTR comportano alterazioni del muco, infezioni delle vie aeree ed eccessiva infiammazione. Certamente c'è bisogno di continuare ad identificare strategie per ridurre queste complicanze nella loro specificità e queste sono oggetto di diversi progetti finanziati da FFC Ricerca all'interno del Bando annuale. Anche qui c'è però grande spazio per il *bed side*. Infatti, se è vero che *“Alte dosi di ibuprofene possono rallentare la progressione della malattia polmonare in persone con la fibrosi cistica, soprattutto nei bambini, osservazione che suggerisce che strategie per modulare l'infiammazione polmonare possono essere di beneficio nelle persone con fibrosi cistica”* (Lands L.C. and Stanojevic S., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9; Art. No.: CD001505) c'è un vantaggio reale nell'uso combinato di ibuprofene (o altri anti-infiammatori) e correttori/potenziatori? Quale può essere l'effetto in termini di tossicità nell'uso combinato dei farmaci per le complicanze e dei nuovi correttori/potenziatori?

The road is taken. Ricerca di base e clinica non saranno più le stesse dopo i nuovi farmaci. Le sfide da vincere sono però ancora parecchie. In un bellissimo articolo che descrive il contributo fondamentale di Emilio Veratti, allievo di Camillo Golgi, alla scoperta del reticolo sarcoplasmico (contributo che purtroppo gli verrà riconosciuto molto tardivamente), il Prof. Giovanni Berlucchi, grande neurofisiologo all'Università di Verona per molti anni, riporta che alcuni dei presenti al discorso di salute di Veratti a colleghi e docenti, in occasione del suo pensionamento, ricordavano perfettamente il suo racconto di una storia (Berlucchi G, *Rend Fis Acc Lincei* 2002, 13:257-272): durante un ballo nel palazzo dello zar, la zarina lamentò di aver perso un anello; lo zar fece dividere la sala in settori e ne assegnò ciascuno ad uno dei presenti, chiedendo loro di cercare l'anello. Uno solo di loro ovviamente lo trovò, ma lo zar ringraziò tutti perché, pur essendo uno solo il fortunato, tutti gli altri avevano contribuito ad escludere che l'anello fosse nel loro settore. Buona ricerca dell'anello a tutti quindi. Mi sento di dire che dispiace non ci sia più Gianni Mastella a dare il suo contributo, ma era il primo a sapere che prima o poi ci si ferma.

Giorgio Berton, Direttore Scientifico, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(giorgio.berton@fibrosicisticaricerca.it)



CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

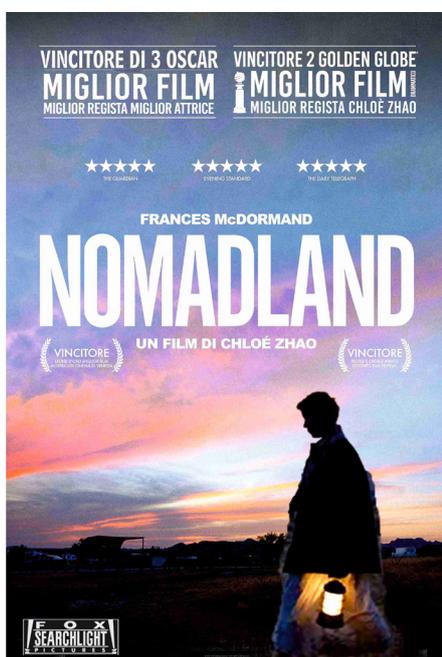
CINEFORUM

NOMADLAND

Regia e sceneggiatura di Chloé Zhao, USA 2020

Soggetto tratto dall'omonimo racconto di inchiesta di Jessica Bruder

Con Frances McDormand, David Strathairn, Charlene Swankie, Linda May



Il transito all'età matura può servire anche a metabolizzare la riservatezza sui propri sentimenti. Forse qualche anno fa non avrei ammesso le molte lacrime versate davanti ad uno schermo cinematografico: evento peraltro non frequente, anche se non raro. Dopo pochi minuti di *Nomadland*, il film di Chloé Zhao pluripremiato nella cinematografia del 2020 (Leone d'oro a Venezia, Oscar come Miglior Film, Regia, Interprete Femminile) ho cominciato a piangere. E fino alla fine ho più o meno continuato. Perché?

Ci sono opere che ti fanno risuonare memorie, consapevolezze, convinzioni. Nella mia storia personale c'è una attenzione costante alle marginalità, le povertà, il disagio sociale e esistenziale. In questo film ho ritrovato incontri, passaggi di vita, studio e impegno. Nella vicenda dei nuovi *senza dimora* statunitensi, prodotti da anni di neoliberalismo economico selvaggio che è culminato negli effetti nefasti della bolla speculativa del 2008\2009 (in cui, ricordiamo, qualcuno ha stabilito di salvare il sistema bancario internazionale a scapito delle persone), che scelgono la strada perché non possono più permettersi una casa, mettendosi in viaggio perenne con una serie di mezzi di trasporto assai fantasiosi, camper, furgoni, roulotte di ogni genere, la regista Zhao trae una riflessione che dal piano sociale transita su quello esistenziale e quindi antropologico. Dietro la sceneggiatura del film c'è una inchiesta giornalistica (di cui tratterò nella seconda parte di questo articolo: piccola novità in questi miei articoli qui, il rapporto tra testo filmico e letterario, nel non sempre agevole rapporto tra parola e immagine) della giornalista statunitense

Jessica Bruder, pubblicato nel 2017, che ha dato il titolo al film. Un film che nasce dalla volontà di altre due donne che la vicenda narrata dalla Bruder trovasse la via dello schermo; la regista cinese Chloé Zhao e quella che diventerà l'attrice protagonista del film, Frances McDormand, si incontrano alla premiazione di un concorso cinematografico e decidono, partecipando entrambe in prima persona alla produzione, di realizzare quest'opera. Chi legge questa rivista ha già sentito parlare della Zhao, di cui ho qui recensito *The rider. Il sogno di un cowboy*: fa piacere non essersi sbagliati nel segnalare un'autrice non ancora affermata, capace di coniugare uno stile documentativo con il cinema di ampio respiro degli spazi aperti, quelli compresi dalla camera da presa ma soprattutto dall'anima di chi guarda. Lo stile adatto per la vicenda di cui si tratta. Il film è interpretato da attori professionisti ma anche da coloro che quanto rappresentato lo vivono realmente, come in *The rider*, donne e uomini portati su uno scenario cinematografico nel pieno diritto che una storia così sia conosciuta, la loro storia.

La didascalia che apre il film ci racconta che le poste statunitensi hanno cancellato il codice di avviamento postale della località di Gerlach-Empire, Nevada, dopo la chiusura nel 2010 della fabbrica locale di cartongesso, in seguito alla crisi immobiliare del 2008\2009. Il paese ha perso i suoi abitanti. Fren, interpretata da McDormand, è una vedova sessantenne che ha collocato tutta la sua vita – mobilio, suppellettili, parte della memoria familiare – in un container\magazzino. Persa la casa per motivi economici, ha comprato un piccolo camper e con questo gira gli Stati Uniti seguendo la linea incerta di lavori stagionali, con poco salario, quasi nessuna garanzia a tutela di salute e sicurezza. Il clima è gelido non solo meteorologicamente. Nelle scene iniziali vediamo le sue cose accatastate insieme a molte altre, la vita di tante e tanti che perde collocazione e contesto. Ma lungo la strada fioriscono relazioni, amicizie, solidarietà. Ci si incontra per scambiare informazioni fondamentali, prassi di sopravvivenza, esperienze: cammini comuni di dignità e rispetto, che ci si dà reciprocamente all'interno di questa comunità itinerante, ma non si riceve dal contesto sociale.

Questo è uno dei grandi meriti del film: si parte da un dato storico, che diviene una riflessione sulla precarietà sociale di coloro che hanno perso le tutele del lavoro, per poi approdare a una prospettiva filosofica. Questi nomadi per necessità si rendono conto di tradurre nelle loro vite la memoria genetica dei loro avi e le loro ave, che fondarono il Paese proprio attraverso questo senso di erranza, di destinazione incerta. A suo modo *Nomadland* è un western. Fren potrebbe fermarsi



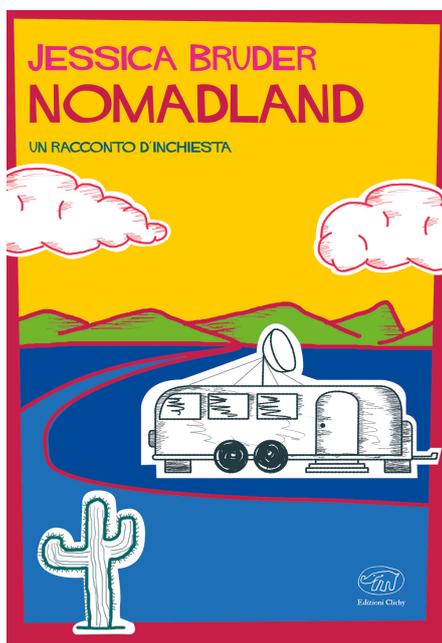
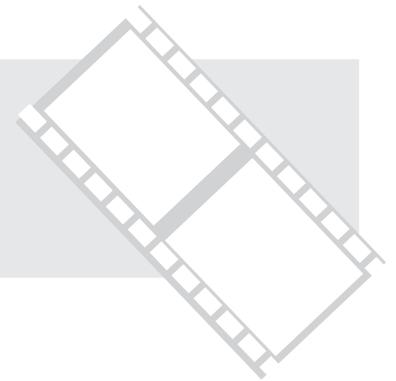
dalla sorella, Dave le chiede di vivere con lui nella casa dei figli dove si sta accasando, dopo molto vagare. Ma il suo senso di libertà è più forte, ormai le appartiene. Negli spazi sconfinati che Zhao riprende benissimo, c'è la possibilità di non integrarsi a un sistema di cui si comprendono i limiti, forse in modo più istintuale che riflesso. E lungo la strada l'assenza della morte rimanda alla possibilità di rincontrarsi, in una lucida e laica prospettiva di resurrezione.

Il critico cinematografico di un noto quotidiano italiano chiedeva: "Siamo sicuri che vedere Frances McDormand che fa i suoi bisogni in un secchio, sia arte?" Sì. Se il cinema perde la capacità di narrare il dolore umano, la fatica della marginalità, la precarietà dell'esistere sui confini delle identità umane, si sterilizza: non potrà raccontare la dignità di chi conserva umanità al di fuori della disumanità sancita dalla società borghese, che torna a riaffermare che solo il *conforme* secondo le sue logiche è adeguato al termine *umano*. Un conforme sempre più appiattito a categorie vecchie e limitate. Da un lato c'è la sofferenza di una umanità ingannata e sacrificata alle regole del sistema economico finanziario: dall'altro c'è chi approfitta di tutto ciò, dettando le regole di chi sia dentro o fuori un sistema, quello in cui poter vivere, più che altro morire giorno per giorno producendo, consumando, esaurendosi. Coloro di cui si racconta la storia in *Nomadland* escono dal gioco e a caro prezzo dichiarano e vivono una loro libertà. Che può sembrarci illusoria e imperfetta. Ma è autentica per chi la vive, assai migliore di tante altre.

NOMADLAND

Un racconto d'inchiesta di JESSICA BRUDER, Edizioni Clichy, Firenze 2020

Traduzione di Giada Diano



C'era una volta il giornalismo d'inchiesta, garante di una informazione che non tutelava solo la libertà del giornalismo stesso, ma era anche un sostegno fondamentale alla democrazia. Poi sono arrivati i social, i trust editoriali, le querele temerarie, le difficoltà dell'ordine professionale nella tutela della deontologia e sicuramente molto si è perso per via... Nel nostro paese ci sono giornalisti e giornalisti di grande valore, come nel resto del mondo. Ma che possano fare bene il loro mestiere non conviene a tutti.

A volte si pescano dal mazzo, dalle rassegne librerie, delle belle carte. Io leggo molto sul e intorno al cinema. È una grossa fonte di opportunità. Questo libro è un esempio di ciò e presumo abbia trovato un editore in relazione al successo del film (forse c'è da stupirsi che abbia superato il milione di euro di incasso). Nell'ambito della ricerca sociale, che si fa sempre di più non certo con i numeri ma soprattutto con le storie, è emblematico di come una giornalista scriva cose efficaci se racconta non dalla scrivania, ma lungo strada, in mezzo a quanto vuol narrare.

Jessica Bruder ha percorso 15.000 miglia in camper e per tre anni si è dedicata ad assistere ai fenomeni umani di questo nomadismo, prodotto da una crisi che si sta profilando come una delle più gravi nella storia non solo degli Stati Uniti, ma del mondo intero. Crisi prima etica che finanziaria, e di cui non si vede la fine, perché concretizza l'affermarsi definitivo del neoliberismo economico e le sue conseguenze. Esso non produce solo danni attraverso le speculazioni

finanziarie, ma fa soffrire milioni di esseri umani, finora tutelati dai sistemi di protezione sociale, perché li introduce in una fase apparentemente irreversibile di precarietà lavorativa e previdenziale.

I protagonisti di *Nomadland* sono lavoratrici e lavoratori che hanno lavorato per anni, in ruoli sociali anche di non bassa soglia, ma che in relazione alla perdita delle garanzie previdenziali (sovente collegate alle proprietà immobiliari possedute: e svalutate nel 2007/2009) si sono trovati di fronte all'impossibilità di andare in pensione (ma negli USA questa espressione viene considerata svilente, non si adopera) e alla necessità di continuare a lavorare oltre i 65 anni. Le condizioni fattive di questo tipo di lavori sono spesso del tutto incompatibili con le condizioni fisiche che si hanno a quella età: si parla di raccolta in produzioni agricole, di attività nell'e-commerce (tanto per non fare nomi: Amazon, alla confezione dei pacchi), accoglienza e manutenzione presso parchi, aree vacanze, attrazioni turistiche. I camperisti\lavoratori arrivano, parcheggiano i loro mezzi (sovente di fortuna, e non del tutto ospitali), lavorano per un periodo a garanzie limitate o nulle, nessuna assistenza medica o sociale, realizzano un loro gruzzoletto, ripartono in percorsi dettati proprio dalla disponibilità di tali lavori. Le aziende che li forniscono preferiscono riservali (e fanno pubblicità mirata) proprio a questa forza\lavoro anziana e fragile: perché più

affidabile, motivata dal bisogno, ricattabile dal fatto che non se ne possono sperare di migliori e che la lista delle disponibilità è lunghissima. Una tendenza nell'offerta del lavoro che si sta globalizzando e che si realizza pienamente nell'idea che il lavoratore precario può essere agevolmente ricattato. Non c'è espressione diversa da usare, al riguardo. Cronache che stanno diventando ordinarie dappertutto tessono il lavoro della Bruder, raccontando la vicenda giornaliera di pena e fatica di moltissimi uomini e donne. Non è un caso che il sottotitolo originario del libro è *Surviving America in the Twenty-First Century*. Sembra che non si possa che sopravvivere a questa congiuntura storica, se non fai parte di una classe sociale sempre più ristretta, di privilegio, lusso, spesso arroganza e indifferenza al destino altrui.

Eppure coloro di cui si parla nel libro nonostante tutto resistono e mostrano di non perdere dignità umana – al contrario di chi li costringe a vivere in questo modo, che tale dignità l'ha persa da tempo – nei rapporti tra di loro, la solidarietà, spesso una incrollabile vitalità, che li porta a vivere la propria *allegria di naufragi*, per citare Ungaretti. È il grande valore dell'opera: nel raccontare, senza retorica e a ciglio asciutto, le storie di queste donne e uomini, Bruder dice che un Paese, nella sua bellezza e nel significato della sua cultura, non è proprietà di una élite, resta un bene comune. Se si negano ai più i beni comuni o se ne rende la fruizione sempre più difficile, resta vero – e quindi inevitabile – valutare che il primo di questi beni sono gli esseri viventi, in particolare gli esseri umani. Una società che marginalizza così e per mere ragioni di profitto, è minata alla base, non ha profilo di speranza e occhio al futuro.

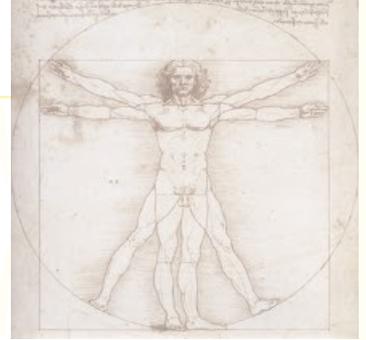
Scrivo per voi che sapete bene che la salute è un concetto ampio e non solo da trattare attraverso la scienza medica. A quest'ultima non spetta la soluzione dei problemi sociali che rendono tale salute difficile o impossibile. Ma il vostro mestiere sarà sempre più arduo se non cambiano – e con urgenza – alcuni parametri del vivere comune. Se le persone non tornano a essere comunque un fine, mai un mezzo, un valore, non solo un problema da massificare, la società intera può illudersi di essere perfetta per le sue gerarchie ma vedrà ben presto divenire inutile ogni privilegio. Quel che si riflette sull'emergenza ambientale lo si può porre sul piano della crisi sociale. Come riporta la Lettera *Enciclica Laudato si'* sono due questioni collegate: il disastro ambientale corrisponde a quello della giustizia e la risoluzione passa per una presa di coscienza collettiva, con le azioni conseguenti quanto mai urgenti e necessarie.

Non so se film o libro vi hanno prodotto o vi produrranno lo stesso effetto che hanno fatto a me. Resto fiero delle mie lacrime: finché le verso per questa umanità sofferente, di cui anch'io faccio parte, mi garantiscono su di una identità umana che non voglio smarrire o vendere o svilire.

P.S. - Se si cerca il libro in rete, il primo riferimento per l'acquisto è Amazon, bistrattato dall'analisi proposta dal libro stesso. Ognuno faccia quel che vuole. Io, in quel modo, non lo comprerei.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



C'ERANO UNA VOLTA I MAESTRI INVEROSIMILI...

C'erano una volta nel secolo scorso, più di cinquant'anni or sono, in Romagna, ma non solo, dei maestri un po' strambi, che Silvio Ceccato in un suo famoso libro definì "inverosimili", che avevano delle strane idee per la testa. La principale era questa. La scuola per il bambino non è esecuzione del sapere altrui. La scuola per il bambino è espressione del sé, apprendimento ad esprimere il sé con gli eterni strumenti della creatività umana: il disegno, la musica, la scrittura. Apprendimento alla conoscenza dei propri talenti utili alla vita futura, alla conoscenza della propria anima. Una scuola per così dire descolarizzata, senza trimestri, senza voti, senza giudizi, ove accanto alle attività tradizionali del leggere, dello scrivere, del far di conto ci sono con la stessa dignità le attività libere del bambino attraverso il "fare" spesso in campo aperto: l'orto, l'esplorazione delle erbe dei prati, l'attività manuale della pittura o del fare giochi di legno o di altro materiale. Spesso le scuole di questi maestri sono in campagna, pluriclassi con bambini delle diverse età per lo più figli di contadini o di braccianti. Spesso questi bambini lavorano in piccoli gruppi, antidoto potente della competitività e fucina del valore della solidarietà e del rispetto.

Venerdì 16 luglio 2021 a Cesena abbiamo voluto ricordare questi maestri alla giovane scuola aziendalista e meritocratica di oggi. Con un piccolo miracolo abbiamo radunato sotto il portico della Casa Rossa di Ponte Pietra, davanti a una Casa del Popolo trasformata in un Bar "Capriccio", i disegni creati da quei bambini negli anni '60 sotto lo sguardo vigile dei loro maestri elementari:

Ubaldo Ciccarese a Cesena, Federico Moroni al Bornaccino di Santarcangelo di Romagna, Efrem Satanassi a Quarto di Sarsina. Miracolo dei miracoli, Ubaldo e Federico dal cielo hanno fatto cessare la pioggia incessante, ed Efrem Satanassi (classe 1934) ha preso la parola riportandoci con un viaggio nel tempo all'epoca in cui nel 1964 insegnava a quei bambini, come nel dettaglio scrive nel suo libro del 1991 "Maestro di campagna" (Macroedizioni). Qualcuno si è commosso. Qualcuno ha ricordato che ci sono stati maestri così anche negli anni '90, come il cesenate Gianfranco Zavalloni. Suo quello straordinario strumento di lavoro dal titolo "La pedagogia della lumaca" e suo il motto "Chi ascolta dimentica, chi vede ricorda, chi fa impara".

Qualcuno (un dirigente scolastico, così oggi si chiama il vecchio direttore didattico) ha sostenuto che quei maestri erano comunque eccezionali e che le eccezioni ci sono anche nella scuola del terzo millennio. In ogni caso tutti si sono fermati stupefatti ad ammirare le opere capolavoro di quei bambini. Per il lettore ne riproduciamo accanto alcune. Per la scuola di Moroni "il gatto infuriato" di un Picasso più maturo di Pablo, per la scuola di Satanassi "i galli" di un Van Gogh chiuso nel pollaio, per Ciccarese "l'uomo col palloncino" sospeso alla Chagall e "il vaso di fiori" più colorato della fantasia di un de Pisis. Che dire? Che la scuola descolarizzata sia con noi e coi nostri bambini in un futuro quando?

Francesco Ciotti, pediatra e neuropsichiatra infantile, Cesena
(francescociotti1949@gmail.com)



IN MEMORIA DI UBALDO CICCARESE (16 Luglio 1925- 7 Marzo 1988)

"Un maestro inverosimile"

CASA ROSSA DI PONTE PIETRA DI CESENA
VENERDI' 16 LUGLIO ORE 17.30

Saluto del Presidente del Quartiere *Andrea Montanari*

Un Ricordo:
Francesco Ciotti - Famiglia Ciccarese - Silvano Barducci - Michele Moroni

Giancarlo Biasini presenta e conduce l'incontro pubblico
"I maestri elementari di ieri e di oggi"

con la partecipazione dei maestri:
Efrem Satanassi - Elena Baredi - Fabio Molari - Enrique Jaime Amaducci

Yuri Ciccarese, maestro di flauto, accompagnerà il pomeriggio con la sua musica

DA VENERDI' 16 A SABATO 17 LUGLIO AL PORTICO DELLA CASA ROSSA
ESPOSIZIONE DEI DISEGNI DEGLI ALLIEVI DI SCUOLA ELEMENTARE DEI MAESTRI:
Ubaldo Ciccarese - Federico Moroni - Efrem Satanassi



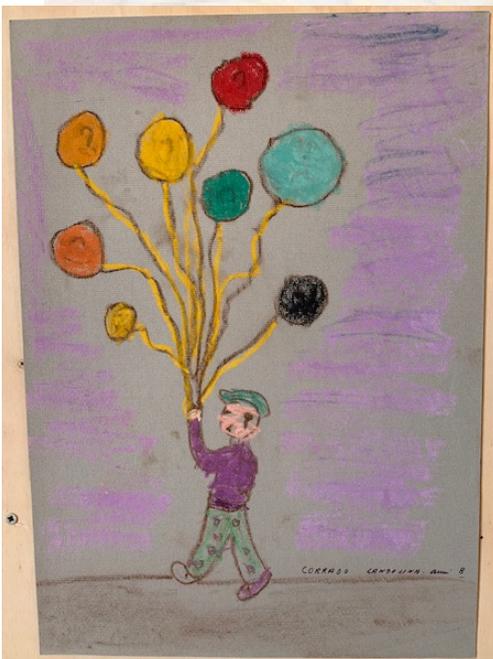
Locandina dell'incontro "Un maestro inverosimile"

Francesco Ciotti intervista il maestro Efrem Satanassi



1420, il gatto infuriato della pluriclasse del Bornaccino di Santarcangelo, maestro Federico Moroni 1964

1419 , i galli, di un bambino della pluriclasse di Quarto di Sarsina, maestro Efrem Satanassi, 1964



1421, 1422: il vaso di fiori, l'uomo col palloncino, elementari di Cesena, maestro Ubaldo Ciccarese, fine anni '60



CFDB ... PER TUTTI

<http://www.cfdb.eu/>

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main header features the title 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase' in a large, bold, green font. Below the header, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a green 'Search' button. To the right of the search section, a welcome message reads: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)! This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF. You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.' Below this, the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' is listed: 'CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions: which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes? to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further? This tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.' A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. At the bottom of the main content area, there is a section for 'Latest articles'.

Il sito è stato completamente ridisegnato ed anche il sistema di ricerca delle informazioni è stato modificato, in modo da essere più rapido ed intuitivo.

Saranno disponibili le schede su numerosi topics, che riassumono le conoscenze su specifici argomenti e che verranno aggiornate più volte nell'anno, nonché gli articoli più recenti e rilevanti sulle terapie in FC. E' inoltre possibile iscriversi ad una newsletter che invierà periodicamente notizie sulle novità della letteratura scientifica relativa alle terapie della FC.

