

Il gene CFTR

È una sequenza di DNA che si trova sul **cromosoma 7** e contiene le informazioni per la produzione di una proteina, detta proteina CFTR, acronimo di *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica).

La proteina CFTR è posizionata sulla membrana delle cellule dove forma un **canale ionico**, che consente il passaggio selettivo di **ioni cloruro Cl⁻** da un lato all'altro della membrana. Il movimento di ioni Cl⁻ attraverso CFTR regola l'equilibrio di sali e acqua nei tessuti. Quando il canale funziona correttamente, contribuisce alla produzione di **muco idratato e fluido**.

Mutazioni all'interno del gene CFTR, cioè alterazioni nella sua sequenza di DNA, sono responsabili della fibrosi cistica (FC). Attualmente si conoscono più di **2.000 mutazioni** sul

gene CFTR, con **effetti diversi** sulla proteina CFTR: in alcuni casi non viene prodotta, in altri funziona poco o è presente in quantità ridotta sulla membrana cellulare. Queste alterazioni compromettono il corretto trasporto di ioni cloruro, portando alla formazione di un **muco denso e viscoso** che ostruisce i polmoni e altri organi.

La mutazione più frequente, chiamata **F508del** o $\Delta F508$, consiste nella delezione di 3 paia di basi che porta alla perdita dell'amminoacido fenilalanina nella posizione 508 della proteina CFTR. Questo difetto impedisce la corretta maturazione (*folding*) e migrazione (*trafficking*) della proteina CFTR, con conseguente degradazione prima di raggiungere la membrana cellulare. In Italia, circa il **68% dei malati FC** ha almeno una copia di questa mutazione.

Cos'è la fibrosi cistica e come si trasmette?

La fibrosi cistica è una malattia **genetica ereditaria**, cioè si trasmette dai genitori ai figli attraverso i geni. Ogni persona possiede due copie del gene CFTR, una ereditata dalla madre e una dal padre.

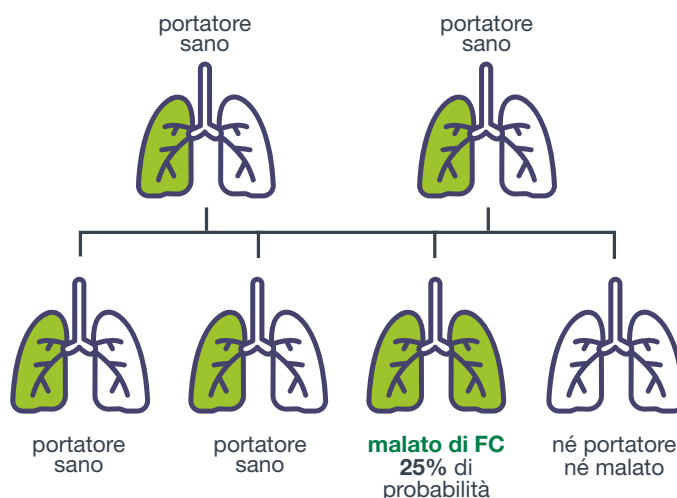
La fibrosi cistica si manifesta quando **entrambe le copie** del gene CFTR **sono mutate**: le persone con la malattia ereditano quindi una copia mutata da ciascun genitore.

Chi possiede una sola copia mutata del gene CFTR, mentre

l'altra è normale, è definito **portatore sano**: non presenta sintomi della malattia, ma può trasmettere la copia mutata ai figli.

In Italia, si stima che **una persona su 30 sia portatrice sana di fibrosi cistica** e che una coppia su circa 900 potrebbe essere formata da due portatori sani. In questi casi, a ogni gravidanza esistono le seguenti probabilità:

-  **25%**
1 probabilità su 4 di avere un figlio né malato né portatore.
Questo accade quando entrambi i genitori trasmettono la copia normale del gene.
-  **25%**
1 probabilità su 4 di avere un figlio malato di fibrosi cistica.
Questo accade quando entrambi i genitori trasmettono la copia mutata del gene.
-  **50%**
2 probabilità su 4 di avere un figlio portatore sano.
Questo accade quando solo uno dei due genitori trasmette la copia mutata del gene.



I numeri

6
mila
malati FC
in Italia

48
mila
malati FC
in EU

160
mila
malati FC
nel mondo

2
neonati
con FC a
settimana

1
bambino
su 3.000 nati
ha la FC

I sintomi



La FC compromette le **secrezioni degli organi**, soprattutto dell'apparato respiratorio e digerente. Il danno maggiore è a livello di **bronchi e polmoni**, dove il muco tende a ristagnare ostruendo le vie respiratorie e causando infezioni e infiammazioni progressivamente più gravi che nel tempo possono portare a insufficienza respiratoria.

Nel **pancreas**, le secrezioni dense bloccano i dotti che portano gli enzimi digestivi all'intestino tenue, impedendo così una corretta digestione. Ciò provoca diarrea, cattivo assorbimento dei nutrienti, ritardo della crescita nei bambini e uno scarso stato nutrizionale negli adulti. Con l'età, il danno al pancreas può causare un particolare tipo di diabete chiamato **diabete correlato alla fibrosi cistica** (CF-related diabetes, o CFRD).

Altri organi coinvolti nella fibrosi cistica possono essere **intestino, fegato, cavità nasali** e, nei maschi, **l'apparato riproduttore**.

Anche le **ghiandole sudoripare** sono compromesse, producendo un sudore estremamente salato, caratteristica tipica delle persone con FC.

La diagnosi



Si basa su una combinazione di test clinici, genetici e funzionali. In Italia, avviene generalmente tramite **screening neonatale**, che è **obbligatorio, gratuito e attivo in tutte le regioni italiane** (leggi 105/1992 e 548/1993).

Viene effettuato entro le prime 48-72 ore di vita, prelevando una goccia di sangue per misurare la tripsina immunoreattiva (IRT), una proteina pancreatica. Valori elevati di IRT possono indicare un possibile rischio di fibrosi cistica, anche se non costituiscono di per sé una diagnosi.

In caso di IRT alterata, si eseguono il test del sudore e l'analisi genetica. Il **test del sudore** è il test diagnostico di riferimento: misura la concentrazione di cloro nel sudore ed è fortemente indicativo di malattia se supera un certo valore soglia.

L'**analisi genetica** serve a identificare mutazioni nel gene CFTR. Conoscere le mutazioni consente anche di individuare eventuali portatori tra i familiari, attraverso specifiche indagini (test del portatore sano di fibrosi cistica).

La terapia



Mira a migliorare la durata e qualità di vita attraverso un approccio combinato.

La **fisioterapia respiratoria**, personalizzata per età e condizioni cliniche, aiuta a liberare i polmoni dal muco.

L'**aerosolterapia** fluidifica le secrezioni e consente la somministrazione di antibiotici per via inalatoria.

Gli **antibiotici** vengono usati regolarmente per contenere la carica batterica nei polmoni, soprattutto contro microrganismi aggressivi come *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

Anche l'**alimentazione** svolge un ruolo chiave nella cura della fibrosi cistica: la dieta deve essere ipercalorica e ricca di grassi, supportata da enzimi pancreatici e vitamine liposolubili.

Negli ultimi anni, un'importante innovazione terapeutica è rappresentata dai **modulatori della proteina CFTR**, farmaci mirati, per specifiche mutazioni genetiche, che migliorano la funzionalità della proteina difettosa, con benefici concreti sulla funzione respiratoria e sullo stato generale di salute.