Novità delle ricerca clinica sui farmaci modulatori della proteina CFTR

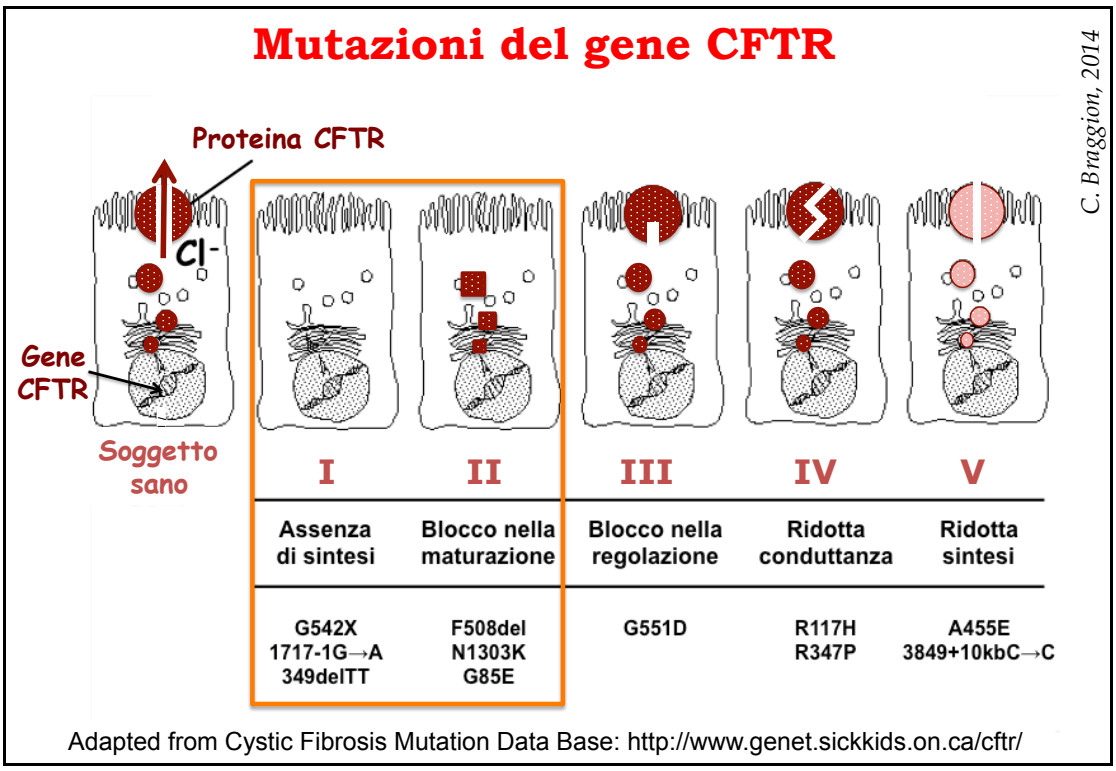
C. Braggion

Queste note riportano i contenuti essenziali del Meeting sui Nuovi Farmaci nella Fibrosi Cistica, che si è tenuto a Firenze presso l'Ospedale Pediatrico A. Meyer il 25 Ottobre 2014. Per avere una migliore comprensione delle informazioni contenute in questa Newsletter vi suggerisco di leggere anche la Newsletter N. 2 del 2013. Resto a disposizione per rispondere ai vostri dubbi e quesiti all'indirizzo e-mail c.braggion@meyer.it.

Queste note hanno lo scopo di dare una visione d'insieme sugli avanzamenti della ricerca sui farmaci modulatori della proteina CFTR e perciò non entrano nello specifico di un singolo soggetto affetto. Inoltre, la ricerca evolve con rapidità e sempre nuove informazioni sono disponibili. Per queste ragioni v'invito a discutere e a porre domande sul "caso" di ciascuno di voi al medico durante le visite periodiche.

Un caro saluto!

Dr. Cesare Braggion



La Figura riporta una **classificazione delle mutazioni** della fibrosi cistica, cioè di come queste determinano un difetto della proteina CFTR. Sulla sinistra è riportata una cellula normale: il gene CFTR normale determina la produzione di una proteina CFTR che si posiziona sulla membrana apicale, dove funziona come un canale del cloro. Nel caso delle mutazioni di classe I e II non vi è proteina CFTR sulla membrana cellulare, o perché la proteina non viene sintetizzata (**classe I**) o perché è mal conformata e perciò eliminata, non arrivando alla membrana cellulare (**classe II**). Nel caso delle mutazioni di classe III, IV o V una quota di proteina arriva alla membrana apicale delle cellule, dove è peraltro poco funzionante: il canale del cloro ha un difetto di apertura ("gating")(**classe III**) oppure non lascia passare una sufficiente quantità di cloro (**classe IV**) oppure è presente in quantità ridotta (**classe V**).

Un filone della ricerca ha come scopo quello di correggere con farmaci lo specifico difetto che caratterizza una determinata classe di mutazioni (**modulatori della proteina CFTR**). Questi farmaci sono distinti in **"potenziatori"**, come l'ivacaftor (Kalydeco®), che agiscono direttamente sulla proteina CFTR, presente sulla superficie cellulare, ripristinandone la funzione, e **"correttori"**, che agiscono promuovendo la sintesi e/o la maturazione della proteina, in modo che questa arrivi sulla superficie apicale delle cellule.

C. Braggion, 2014

Ivacaftor (VX-770) e la mutazione G551D

Studi clinici di fase III: *adulti e bambini*

	> 12 anni	6-12 anni
N° soggetti	161	52
Età media (anni)	26	9
FEV_1 medio (% pred.)	64	84
Variazione assoluta FEV_1 (% pred.)*	+10.5	+10.0
Variazione sintomi respiratori (score)*	+8.6	+5.1
Variazione del peso (Kg)*	+2.7	+2.8
Variazione cloro sudorale (mmol/L)*	-48.1	-53.5

*: la variazione è quella media, registrata dopo 1 anno (48 settimane), rispetto al placebo (effetto del trattamento)

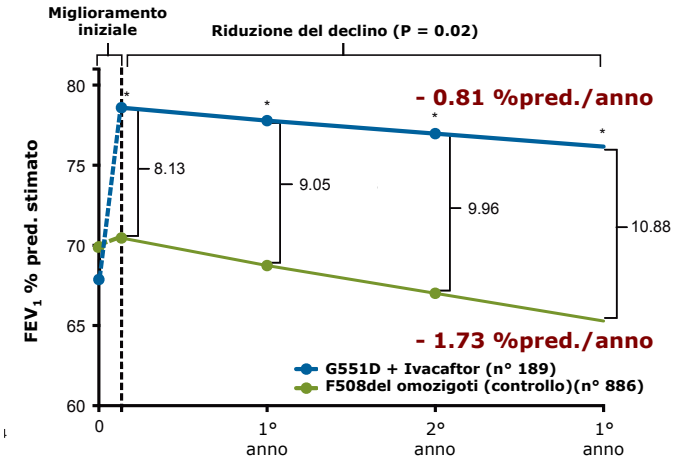
N Engl J Med 2011; 365:1663-72 - Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:1219-25

La **mutazione G551D** è una mutazione di classe III: la proteina CFTR è presente sulla superficie apicale delle cellule ma il canale del cloro ha un difetto di apertura ("gating"). Gli **studi in vitro** hanno dimostrato che il **potenziatore ivacaftor** aumentava il tempo di apertura del canale, recuperando circa il 50% di funzione della proteina CFTR (*PNAS 2009; 106:18825-30*). La mutazione G551D è presente in circa il 4% dei soggetti con fibrosi cistica del nord Europa ed USA, mentre in Italia è molto rara, essendo presente solo in una decina di pazienti.

La Figura mostra i risultati di due **studi clinici di fase III**, condotti per la durata di 1 anno negli adulti (età superiore ai 12 anni) e nei bambini, che avevano la mutazione G551D. I risultati ottenuti con il potenziatore ivacaftor sono stati buoni, a confronto di chi non assumeva il farmaco: il FEV_1, un parametro della spirometria, aumentava di 10 punti (ad esempio, passava dal 60 al 70% rispetto al valore normale), il peso aumentava di circa 3 kg in 1 anno, i sintomi respiratori miglioravano ed il cloro del sudore si riduceva di circa 50 mmol/L, passando da circa 100 a circa 50 mmol/L (il cloro del sudore è normale, quando ha un valore inferiore a 40 mmol/L). Sulla base di questi risultati l'agenzia dei farmaci degli USA (FDA) e quella europea (EMEA) hanno **autorizzato l'immissione in commercio** dell'ivacaftor, con il nome di **Kalydeco®**, per i soggetti con fibrosi cistica di età superiore ai 6 anni che presentano la **mutazione G551D**.

Ivacaftor (VX-770) e la mutazione G551D

Studi clinici placebo-controllati e "in aperto": *3 anni*



Anche il BMI (z-score) si manteneva più elevato nei 3 anni, mentre il declino annuale non era diverso da quello degli omozigoti F508del (-0.016 vs -0.024)

Dati preliminari – ECFC 2014 - NACFC 2014 (Abstract 207)

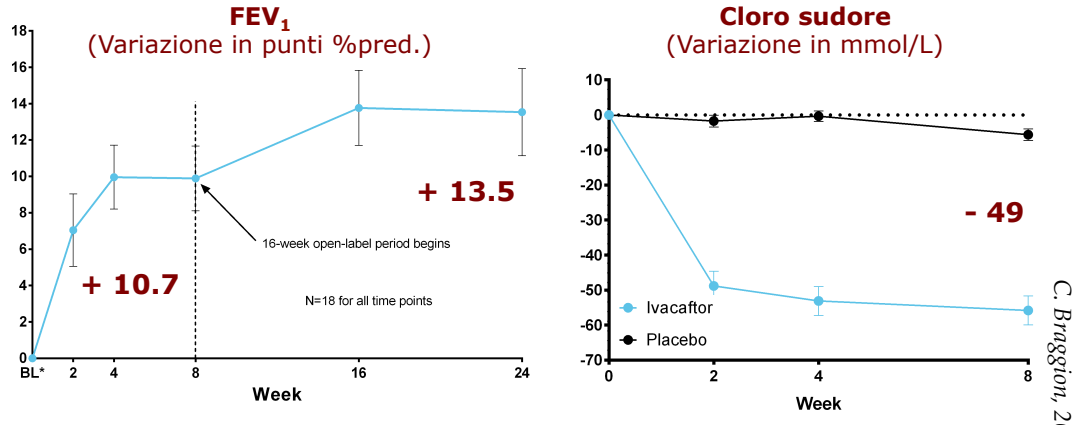
Gli studi clinici di fase III con la somministrazione di **ivacaftor** nei soggetti con una **mutazione G551D** sono proseguiti per una **durata complessiva di 3 anni**. Dopo il 1° anno, anche i pazienti che assumevano il placebo, hanno assunto "in aperto" l'ivacaftor per due anni.

La figura mostra il confronto dell'andamento del FEV_1 in 189 soggetti con una mutazione G551D, che hanno assunto ivacaftor per 3 anni (linea nera), rispetto a 886 soggetti di simili caratteristiche cliniche, che erano però omozigoti per la mutazione F508del (linea verde). Si tratta di dati preliminari, presentati al congresso nord Americano di quest'anno, e di una stima di andamento della spirometria: la diversa pendenza delle due rette indica che i soggetti omozigoti per la mutazione F508del avevano un **declino della spirometria** maggiore rispetto a coloro che avevano la mutazione G551D e facevano il trattamento con ivacaftor (-1.73 % predetto/anno rispetto a -0.81 % predetto/anno). Gli effetti collaterali erano minori e non portavano alla sospensione del farmaco.

Ivacaftor e le mutazioni di classe III non-G551D

Studio clinico di fase III: *età > 6 anni*

Studio cross-over, randomizzato, controllato con placebo – 39 soggetti (età 23 anni, FEV_1 78% pred.) – 8 + 16 settimane

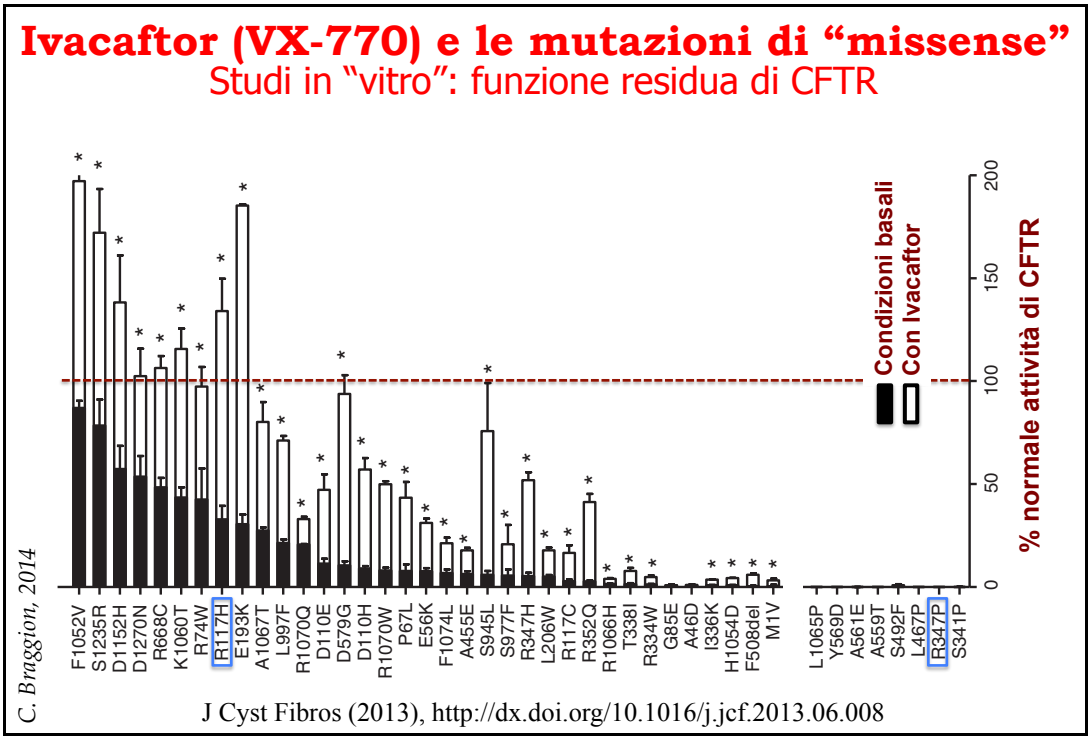


J Cyst Fibros 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005

In Italia sono più frequenti le mutazioni di classe III, diverse da G551D: si tratta delle mutazioni **G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D**. E' stato stimato che in Europa circa 250 soggetti hanno una di queste mutazioni; circa la metà di questi soggetti è residente in Italia.

Come per la mutazione G551D, la proteina-canale CFTR è presente sulla superficie apicale delle cellule ma ha un difetto di aperture ("gating") e perciò poco cloro è trasportato al suo esterno. Gli **studi "in vitro"** hanno dimostrato che il farmaco potenziatore ivacaftor aumentava il tempo di aperture del canale del cloro, e perciò il trasporto del cloro, con un effetto simile e in qualche caso anche superiore a ciò che era stato ottenuto per la mutazione G551D (*J Cyst Fibros 2012; 11:237-45*).

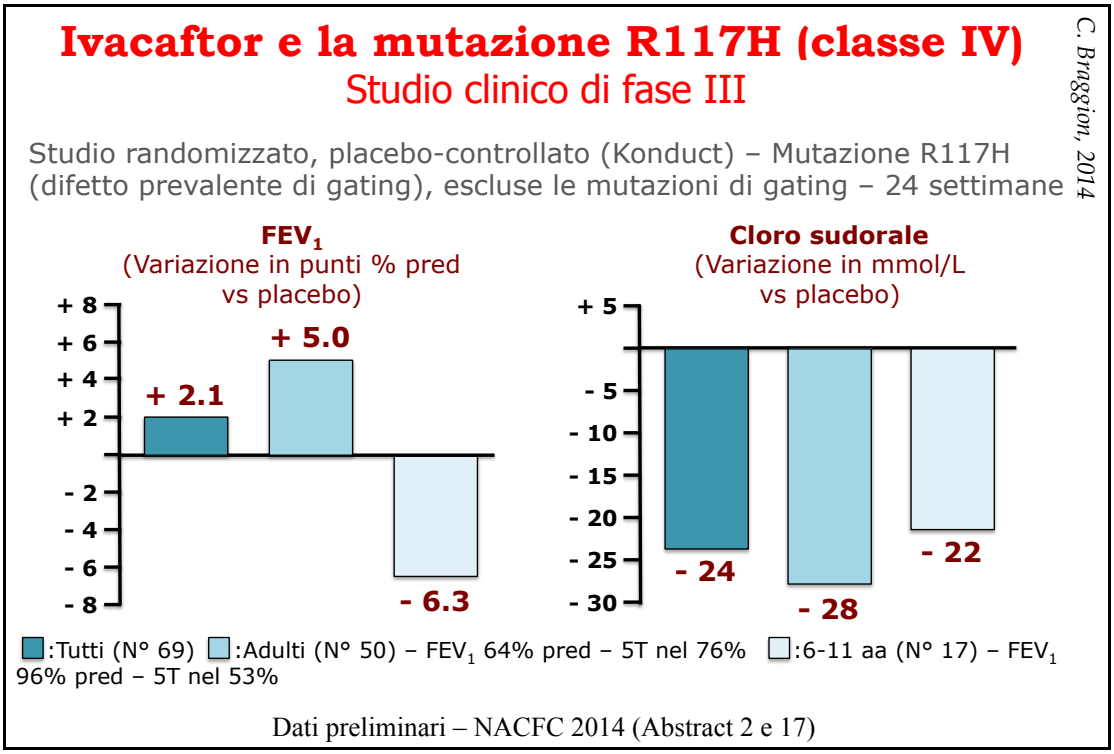
I risultati di uno **studio clinico di fase III** sono stati già pubblicati ed alcuni di questi sono riassunti nella Figura. Sulla destra si può osservare che ivacaftor produceva una riduzione media del cloro sudorale di circa 49 mmol/L, un risultato simile a quanto ottenuto per la mutazione G551D. Lo studio ha coinvolto un numero ridotto di pazienti (n° 39) di soggetti di età superior ai 6 anni, ciascuno con una delle mutazioni sopra riportate. In una prima fase, ciascun paziente è stato randomizzato ad assumere il farmaco o il placebo per 8 settimane (studio cross-over). Come è mostrato nella Figura a sinistra, il FEV_1 aumentava con l'assunzione di ivacaftor di 10.5 punti (ad es. un soggetto con un valore basale di 60% predetto passava a 70.5% predetto) rispetto a chi assumeva il placebo. In una fase successive di 16 settimane tutti i soggetti assumevano ivacaftor (fase "in aperto"): nella Figura a sinistra, si può vedere che si confermava un aumento del FEV_1, pari a 13.5 punti. Ciò ha condotto all'**approvazione** per l'immissione in commercio **del farmaco**, da parte di FDA ed EMEA, per i soggetti di età superiore ai 6 anni, che presentino una delle **mutazioni di classe III**. Attendiamo ora le decisioni dell'AIFA, l'agenzia italiana dei farmaci.



Le **mutazioni** cosiddette di **"missense"** (sostituzione di un aminoacido) caratterizzano soprattutto la classe IV. **Alcune** di queste dimostrano una **funzione residua della proteina CFTR**.

La Figura ne mostra una serie, che hanno un comportamento molto diverso tra di loro. Gli studi "in vitro" hanno valutato la funzione della proteina CFTR di cellule mutate con una di queste mutazioni, misurando la variazione di corrente elettrica, espressione del passaggio di cloro attraverso la membrana cellulare. L'altezza della colonna nera indica la percentuale di attività della proteina CFTR rispetto al normale (= 100%) in condizioni basali: alcune hanno una attività basale vicina al 100%, altre un'attività intermedia (tra 50 e 100%) ed altre ancora una attività trascurabile o assente.

La Figura mostra anche l'effetto del **potenziatore ivacaftor** (colonna bianca) nelle mutazioni indicate: solo nel caso delle mutazioni che presentavano una funzione residua di CFTR (colonna nera di variabile altezza) ivacaftor produceva un effetto, aumentandone la funzione. E' il caso ad esempio della mutazione R117H: la colonna nera indica una attività residua di circa 1/3 del normale ed ivacaftor aumentava ulteriormente la funzione di canale della proteina CFTR ad un valore superiore al 100%. La Figura riporta anche il caso della mutazione R347P: non si misurava una attività basale (colonna nera assente) e nessun effetto dell'ivacaftor (colonna bianca assente). Ciò probabilmente riflette anche una quantità inferiore di CFTR sulla superficie delle cellule.



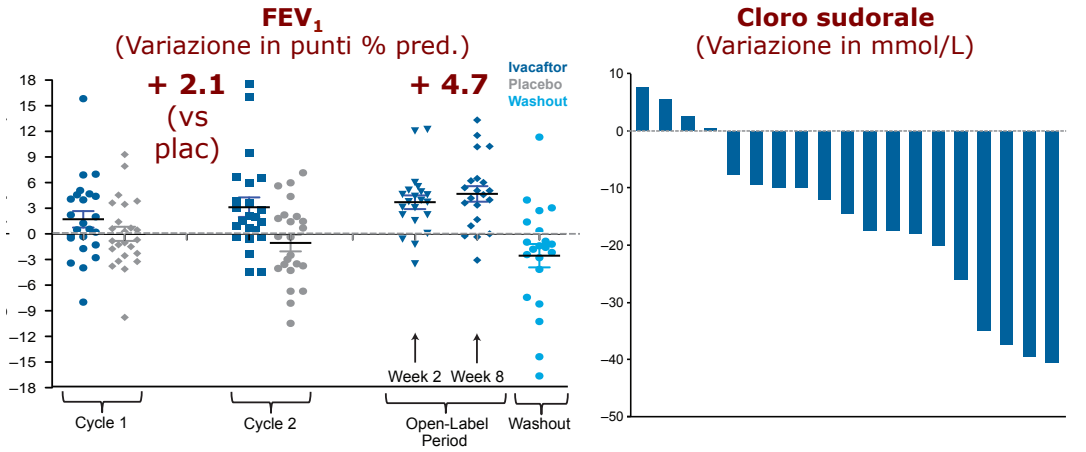
Uno **studio clinico di fase III** ha verificato l'effetto di ivacaftor nei soggetti che avevano una **mutazione R117H** (vedi pagina precedente). La Figura riporta i risultati preliminari di questo studio, distinguendo tra il totale dei soggetti inclusi (verde scuro), il gruppo degli inclusi di età adulta (verde più chiaro) ed il gruppo dei bambini di età compresa tra i 6 ed 11 anni (verde molto chiaro).

Se si osserva la parte destra della Figura, indipendentemente dall'età, il cloro sudorale si riduceva con ivacaftor di circa 20-30 mmol/L, rispetto al placebo. Se si osserva invece la parte sinistra della Figura i gruppi si differenziavano per il comportamento del FEV_1 in risposta alla terapia con ivacaftor. Considerando tutti i soggetti in studio, il FEV_1 aumentava di 2.1 punti, che rappresenta una variazione molto modesta e non significativa statisticamente, rispetto al placebo. I soggetti di età compresa tra i 6 e 11 anni, che avevano assunto ivacaftor per 6 mesi, mostravano addirittura una riduzione del FEV_1. Solo gli adulti, che in condizioni basali avevano un'ostruzione bronchiale (FEV_1 64% predetto), presentavano con il farmaco un aumento di 5 punti (ad esempio, un soggetto con un FEV_1 basale del 60% predetto, passava al 65 % predetto). Bisognerà valutare se questi risultati preliminari contrastanti si confermeranno nella seconda fase dello studio, che prevede che tutti i soggetti assumano "in aperto" il potenziatore per circa 2 anni.

Ivacaftor e le mutazioni con funzione residua

Studio clinico nel caso di mutazioni rare

Fase II, cross-over intra-soggetto (*N-of-1*) – CFTR con funzione residua: sufficienza pancreatica o cloro ≤ 80 mmol/L o età diagnosi ≥ 12 aa e 1 mutazione con funzione residua o di splicing – N° 24 (37 aa, FEV_1 68% pred.)



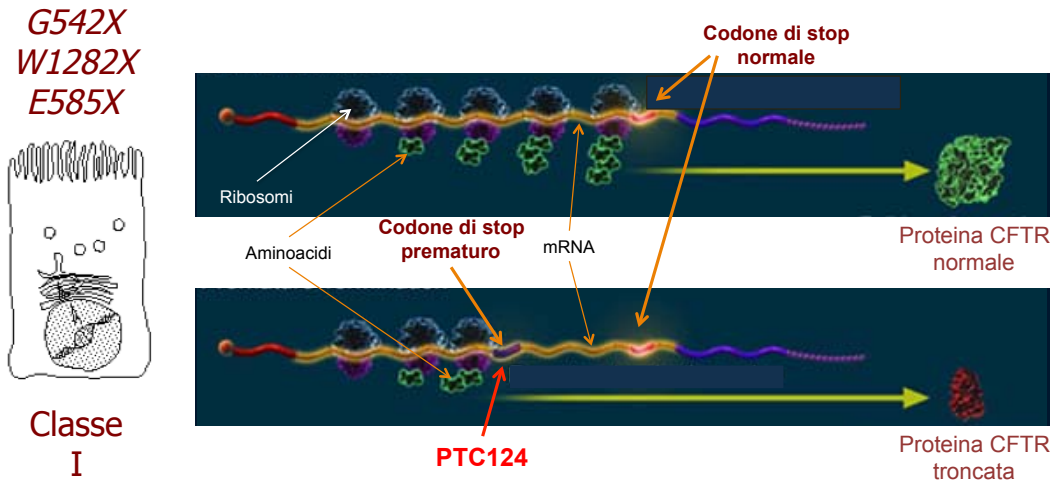
Dati preliminari – NACFC 2014 (Abstract 196) *C. Braggion, 2014*

Lo studio che è sintetizzato nella Figura è di interesse perché presenta un disegno, per il quale si può valutare l'effetto di ivacaftor nel singolo paziente e, nello stesso tempo, nel gruppo di 24 soggetti con mutazioni caratterizzate da funzione residua della proteina CFTR. Poiché i dati presentati sono preliminari e lo studio aveva un difetto metodologico, occorre considerare con grande cautela i risultati riportati.

Il **disegno di studio** è denominato **"N-of-1"**: ciascun paziente è sottoposto a due cicli di terapia per due settimane, alternati all'assunzione di placebo per due settimane. Dopo un periodo senza trattamenti (sia ivacaftor che placebo) vi era una fase di 8 settimane "in aperto" in cui tutti i soggetti assumevano il potenziatore ivacaftor. Erano inclusi in questo studio **i soggetti con funzione residua della proteina CFTR**, per la presenza di una delle seguenti condizioni: a) sufficienza digestiva del pancreas; b) cloro nel sudore inferiore a 80 mmol/L; c) 1 mutazione "missense" di quelle riportate nella pagina 6 o 1 mutazione di "splicing" (mutazioni che si possono associare ad una certa attività basale della proteina CFTR). I soggetti inclusi erano perciò abbastanza eterogenei tra di loro e non raggruppati per mutazione o classe di mutazioni, come avveniva per gli altri studi.

La Figura mostra sulla destra la variazione di cloro nel periodo "in aperto" di 8 settimane, durante il quale i diversi soggetti assumevano ivacaftor: vi era una riduzione di cloro maggiore di 20 mmol/L solo in 5/24 soggetti. Sulla sinistra della Figura è riportata la variazione di FEV_1 nelle diverse fasi dello studio: il parametro della spirometria aumentava di 2.1 punti rispetto al placebo durante i periodi di 2 settimane e di 4.7 punti durante il periodo "in aperto" di 8 settimane. Occorrerà riformulare uno studio con metodologia più corretta per valutare l'efficacia del potenziatore nei soggetti con funzione residua della proteina CFTR.

Ataluren (PTC124) e le mutazioni di classe I



C. Braggion, 2013

Figura sulla sinistra:
Nel caso delle **mutazioni di classe I**, la proteina CFTR non viene sintetizzata a livello del nucleo cellulare e perciò non se ne trova sulla superficie cellulare.
A livello del nucleo cellulare le informazioni contenute nel DNA vengono copiate nell'RNA messaggero (mRNA). Questo filamento contiene delle informazioni a cui vengono appaiati specifici aminoacidi; un insieme di aminoacidi costituisce una proteina.

Figura a destra, in alto:
Si vede che il montaggio di aminoacidi procede fino ad una informazione di "stop" (**codone di stop**): si produce una proteina CFTR normale.

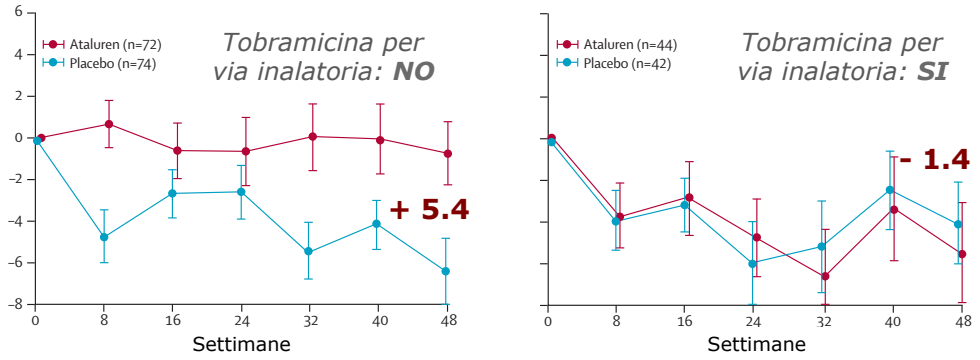
Figura a destra, in basso:
Si vede che nel filamento dell'mRNA c'è una informazione di "stop" prematura (**codone di stop prematuro**). Si forma così una proteina troncata, che viene rapidamente eliminata. L'antibiotico gentamicina della classe degli aminoglicosidi ed un farmaco come il **PTC124** hanno dimostrato in vitro di poter far procedere la sintesi della proteina oltre il codone di stop prematuro.

Gli **studi nel topo** transgenico con la mutazione G542X hanno dimostrato che la somministrazione sia sottocute che orale di **PTC124** e di gentamicina si associava all'espressione della proteina CFTR sulla superfice dell'epitelio delle ghiandole sottomucose intestinali (microscopia a fluorescenza) e ad una sua attività come canale (nel 50% dei preparati). Rispetto alla gentamicina il PTC124 aveva un profilo di sicurezza migliore e con queste premesse si è passati alla sperimentazione nel soggetto affetto (*PNAS 2008; 105(6):2064*).

Ataluren (PTC124) e le mutazioni di classe I

Studio clinico di fase III

FEV_1
(variazione in % pred. rispetto
al valore basale vs placebo)



E' in programmazione uno studio di fase III con ataluren in soggetti che non assumono aminoglicosidi per via inalatoria; in studio nuovi farmaci (NB124, NB84) e la loro associazione con ivacaftor

Lancet Respir Med 2014; 2:539-47 *C. Braggion, 2014*

E' stato concluso e pubblicato uno **studio clinico di fase III,** nel quale 238 soggetti di età superiore ai 6 anni e con una mutazione di "nonsense", come W1282X, G542X, R1162X, R553X (classe I) hanno assunto per bocca **l'ataluren (PTC124)** per un periodo di circa 1 anno.

Considerando tutti i pazienti inclusi non vi era una variazione significativa del FEV_1 in rapporto alla terapia con ataluren. Se però i pazienti erano divisi in due gruppi, coloro che non avevano assunto la tobramicina per via inalatoria e coloro che invece l'avevano assunta, contemporaneamente all'assunzione di ataluren (rispettivamente sulla sinistra e sulla destra della Figura), il comportamento era diverso. Ciò deporrebbe per una interferenza della tobramicina, assunta per via inalatoria, con l'ataluren.

Sulla sinistra della Figura (pazienti che non avevano assunto la tobramicina per via inalatoria) si può osservare che il FEV_1 medio era di un 5.4% più elevato rispetto al valore di partenza nei soggetti che assumevano il farmaco rispetto a coloro che assumevano il placebo (ad esempio, se un soggetto aveva un FEV_1 basale del 60% predetto, questo aumentava al 63% predetto). **Sulla destra** (pazienti che avevano assunto la tobramicina per via inalatoria) si può osservare invece un andamento sovrapponibile del FEV_1 in chi aveva assunto l'ataluren e in chi aveva assunto il placebo. Per questa ragione sarà previsto un **nuovo studio clinico** di valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'**ataluren**, escludendo però i pazienti che assumeranno contemporaneamente tobramicina per via inalatoria.

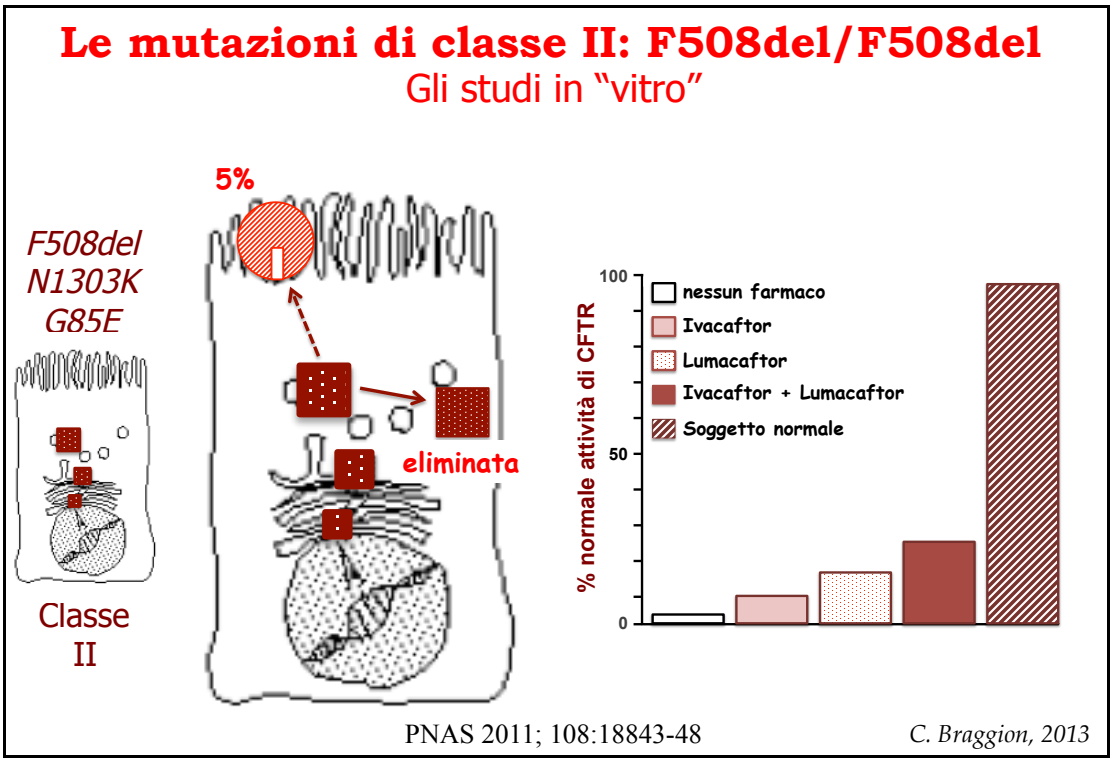


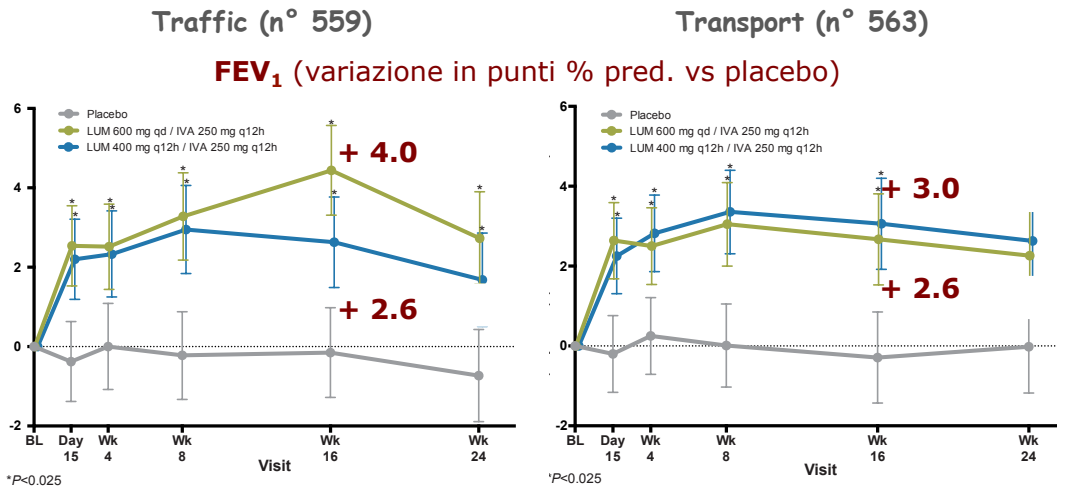
Figura sulla sinistra:
Nel caso delle **mutazioni di classe II**, come F508del e N1303K, non arriva proteina sulla superficie apicale delle cellule.

Figura al centro:
Nel caso di queste mutazioni, la proteina è sintetizzata a livello del nucleo ma assume una **conformazione anomala**. Il sistema di "ricognizione" cellulare (*ubiquitina*) riconosce l'assetto spaziale alterato della proteina e la elimina. Solo un 5% della proteina riesce ad arrivare alla superficie apicale delle cellule ma è poco funzionante, poiché il canale non si apre adeguatamente. Per questa piccola quota di proteina-canale potrebbe essere efficace il potenziatore ivacaftor.

Figura a destra:
La Figura mostra il variare dell'attività della proteina CFTR in cellule che presentano una doppia mutazione F508del. L'attività è praticamente assente in condizioni basali (nessun farmaco). L'**ivacaftor** ne aumenta l'attività al 10% rispetto al normale (si assume che la normalità di funzione sia equivalente al 100%). Le cellule trattate con il **correttore lumacaftor** mostrano un lieve ulteriore aumento dell'attività di CFTR a circa il 15% del normale. Se le cellule sono trattate con una **combinazione di potenziatore e correttore** si raggiunge circa il 25% di attività di CFTR rispetto al normale.

Ivacaftor + Lumacaftor e la mutazione F508del

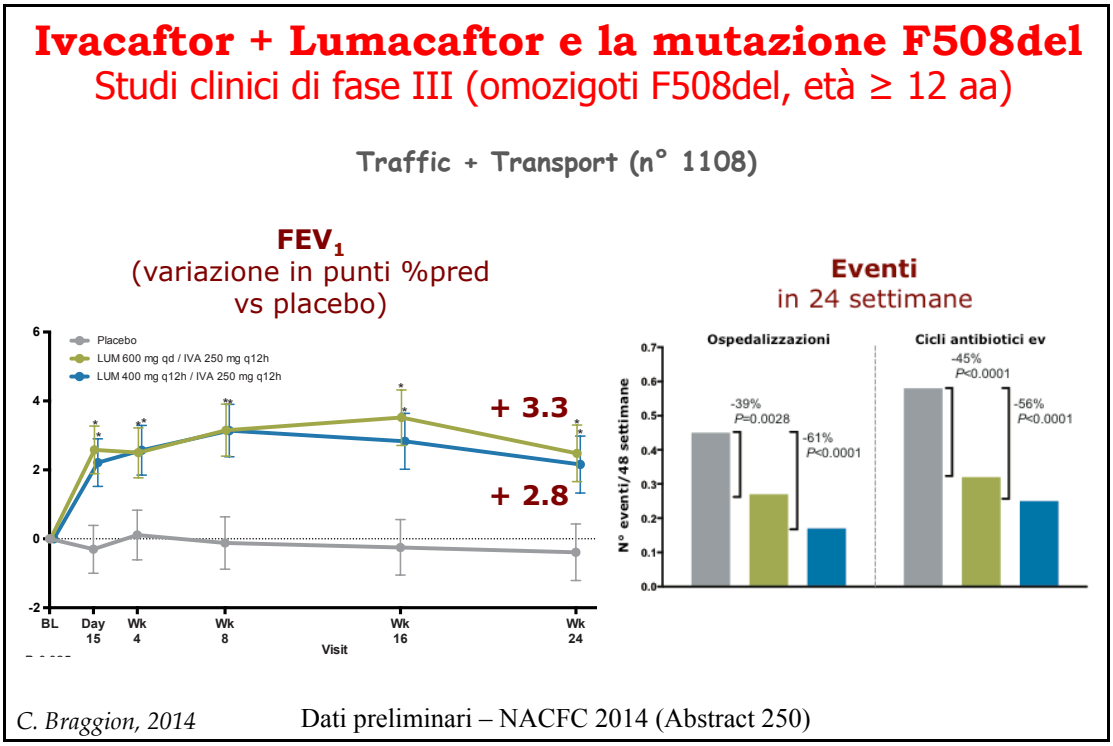
Studi clinici di fase III (omozigoti F508del, età ≥ 12 aa)



Dati preliminari – NACFC 2014 (Abstract 249) *C. Braggion, 2014*

Due studi di fase II hanno identificato come dose quotidiana del correttore lumacaftor (LUM), due possibilità, 600 mg in unica dose giornaliera o due dosi da 400 mg. La **combinazione** del **lumacaftor con il potenziatore ivacaftor** (IVA), somministrato in due dosi giornaliere di 250 mg, ha dimostrato di aumentare il FEV_1 % predetto di circa 6 punti e di ridurre il cloro sudorale in modo piuttosto modesto (al massimo di 6-8 mmol/L). I dati di questi studi, presentati in modo preliminare (ECFC 2014), sono stati utilizzati per pianificare **due studi clinici di fase III**, denominati "Traffic" e "Transport".

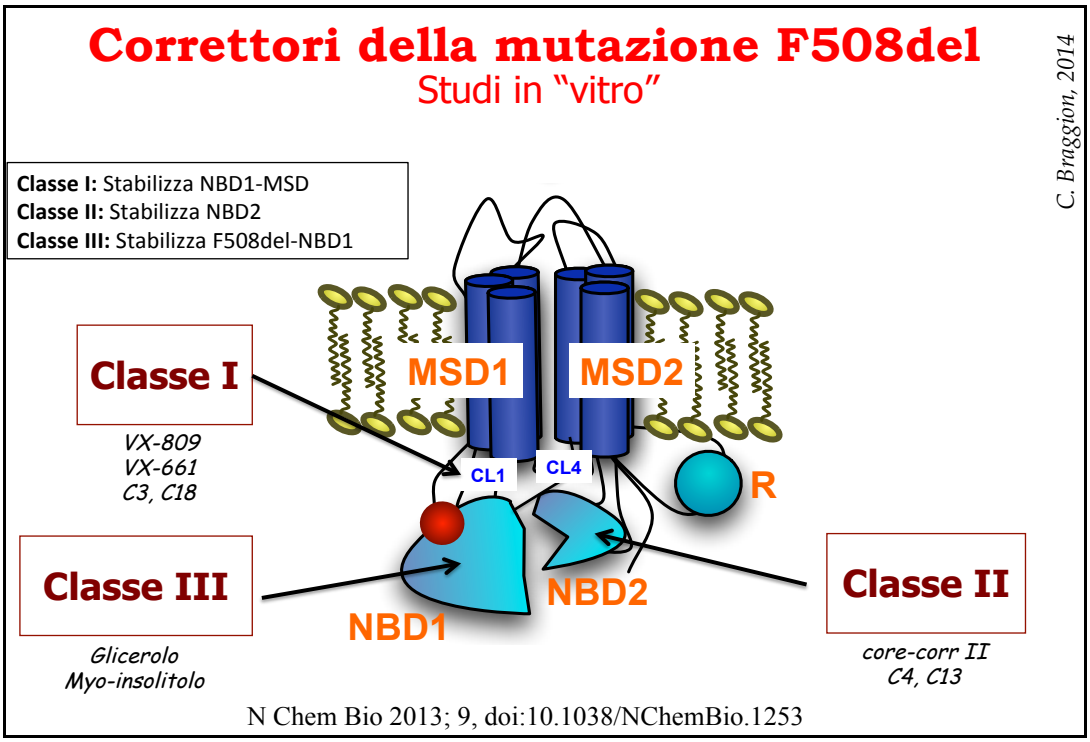
La Figura mostra i risultati preliminari dei due studi multicentrici Traffic e Transport, condotti per 6 mesi in circa un migliaio di soggetti con la doppia mutazione F508del (omozigoti F508del) e di età superiore ai 12 anni, che assumevano la combinazione lumacaftor + ivacaftor (lumacaftor era assunto a dosaggio diverso). A sinistra, il guadagno massimo del FEV_1 % predetto è di circa 4 punti (**studio Traffic**); a destra il FEV_1 aumentava al massimo di 3 punti (**studio Transport**). Complessivamente il guadagno di spirometria, ottenuto dalla combinazione correttore + potenziatore, è da considerarsi modesto, seppur significativo statisticamente, specie in confronto ai risultati ottenuti dal solo potenziatore nel caso delle mutazioni di classe III.



La Figura riassume l'insieme dei dati di entrambi i due studi **Traffic e Transport**, relativi perciò a 1108 soggetti omozigoti per la mutazione F508del, di età superiore ai 12 anni. Questi dati preliminari sono stati presentati alla Conferenza Nord Americana sulla Fibrosi Cistica di quest'anno.

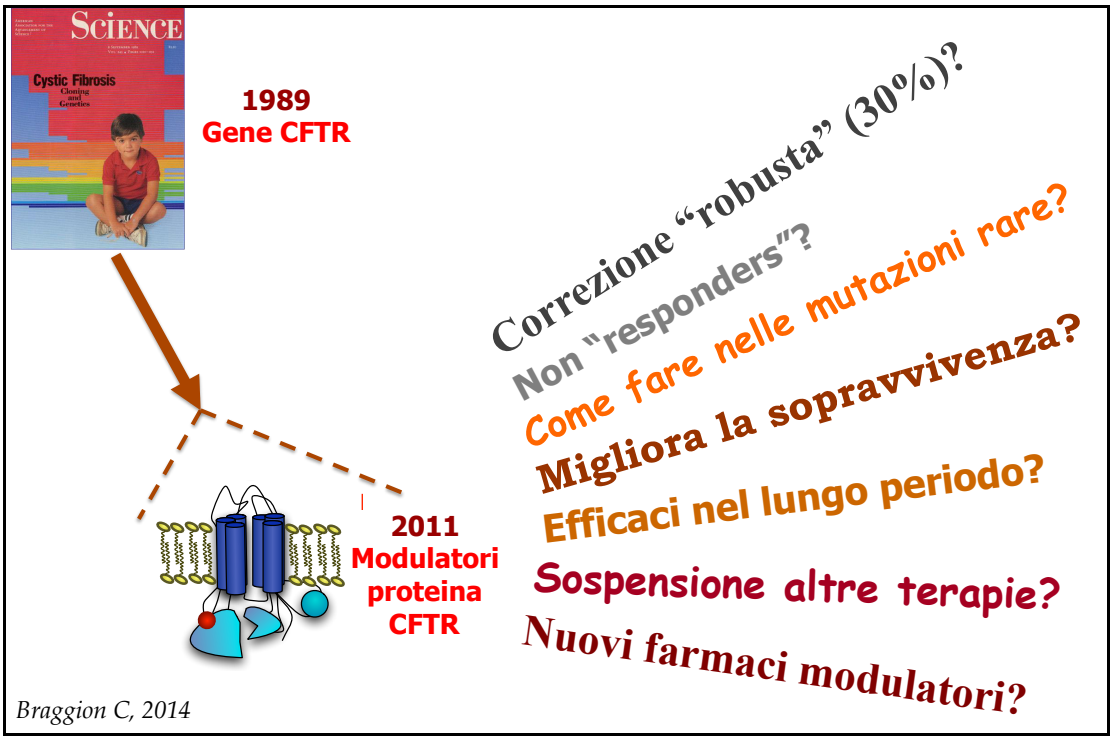
Si confermava (a sinistra) un guadagno modesto del FEV_1 % predetto, di circa 3 punti (ad esempio, un soggetto con un FEV_1 del 60% predetto aveva un incremento fino al 63% predetto) in rapporto alla terapia combinata e senza sostanziali differenze tra i due dosaggi di lumacaftor. Sulla destra si può osservare che la combinazione dei due farmaci riduceva, in 6 mesi, il numero delle ospedalizzazioni di circa il 40-60% ed il numero dei cicli antibiotici endovenosi di circa il 45-60%. Veniva riferito anche di un miglioramento dello stato nutrizionale (l'indice di massa corporea aumentava di circa 0.26 kg/m^2).

La Vertex ha sviluppato un'altro correttore, denominato **VX-661**: i risultati preliminari di fase II con questo farmaco sono simili a quelli ottenuti con il lumacaftor (vedi in precedenza). I vantaggi del VX-661, rispetto al lumacaftor, sono di avere una emivita più lunga, di interferire di meno con l'ivacaftor, richiedendo una dose inferiore del potenziatore, di associarsi con minor frequenza a senso di costrizione al torace. E' probabile che la combinazione VX-661 + ivacaftor sarà valutata in studi clinici di fase III nei prossimi mesi.



Gli studi in "vitro" più recenti hanno cercato di identificare i meccanismi di azione dei correttori nel caso della mutazione F508del.
La figura sintetizza la **struttura della proteina CFTR**, che si compone di 2 parti che si inseriscono nella membrana cellulare (MSD1 e MSD2), che hanno la funzione di "poro" o canale per il cloro, aprendosi e chiudendosi in base allo stato di attività. Due altre parti della proteina (NBD1 e NBD2) servono ad avviare, mantenere e sospendere l'attività del canale, legandosi o meno all'ATP, una molecola "energetica", che è indispensabile per il funzionamento dei vari meccanismi cellulari. Infine, una parte della proteina (R) ha funzioni di regolazione della proteina.
Gli studi in vitro, molto complessi, hanno considerato diverse mutazioni localizzate in ciascuna di queste strutture, per comprendere il ruolo dei correttori nel normalizzare la conformazione della proteina. Ciò ha permesso di **classificare i correttori in 3 classi**: quelli di **classe 1**, come il lumacaftor ed il VX-661, stabilizzano la proteina nei suoi rapporti tra MSD1 e NBD1 e tra MSD2 e NBD1. I correttori di **classe 2** stabilizzano NBD2, mentre quelli di **classe 3** stabilizzano NBD1.

Gli studi in "vitro" hanno anche mostrato che la combinazione di 2 o 3 correttori è più efficace nell'aumentare l'attività di canale di CFTR. Questi sono dati preliminari, che hanno bisogno di essere confermati e che necessitano di identificare correttori delle diverse classi, utilizzabili nell'uomo.



Il filone della ricerca sui nuovi farmaci modulatori della proteina CFTR sta portando sempre dati nuovi. Un primo passo è stato fatto: disponiamo del potenziatore ivacaftor per le **mutazioni di classe III**. I risultati clinici, ottenuti con questo farmaco, sono stati buoni ed andranno verificati nel lungo periodo, per valutare se migliora la sopravvivenza e se alcune terapie convenzionali (antibiotici, antiinfiammatori, "mucolitici") possono essere ridotte o sospese.

Resta ancora da stabilire l'impatto clinico dell'ivacaftor in **mutazioni di classe IV e V**: per alcune di queste disponiamo di dati preliminari interessanti, ma i risultati ottenuti sono meno buoni di quelli raggiunti per le mutazioni di classe III. Nuovi potenziatori sono in studio ed i meccanismi in gioco per diverse mutazioni rare sono ancora da chiarire.

Per le **mutazioni nonsense di classe I** dovremmo riconsiderare l'effetto dell'ataluren: un nuovo studio sarà avviato a breve, che arruolerà pazienti che non assumeranno la tobramicina per via inalatoria. Per le **mutazioni di classe II** la combinazione di correttore e potenziatore ha mostrato fino ad ora risultati clinici modesti, seppur coerenti con una loro azione sui meccanismi attraverso cui la mutazione **F508del** interferisce con la funzione della proteina CFTR. I quesiti a cui la ricerca clinica dovrà dare risposte sono: a) la combinazione VX-661 + ivacaftor otterrà risultati migliori?; b) la combinazione di più correttori e potenziatore riuscirà a correggere per più del 30% la funzione della proteina CFTR e perciò ad ottenere risultati clinici migliori?

Ci incoraggia sapere che gli investimenti in questo settore stanno aumentando e che numerosi gruppi di ricerca ed aziende stanno lavorando per produrre una seconda generazione di modulatori della proteina CFTR, in grado di ottenere una correzione "più robusta" anche clinicamente del difetto di base della malattia.