

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Nové možnosti léčby cystické fibrózy

New therapies in cystic fibrosis

Tereza Doušová

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a FN Motol,
Praha

SOUHRN

Doušová T. Nové možnosti léčby cystické fibrózy

Cystická fibróza (CF) je nejčastější život limitující dědičné onemocnění, které postihuje přibližně 100 000 pacientů po celém světě. Příčinou onemocnění je patogenní varianta v genu *CFTR* (cystic fibrosis conductance regulator), plnící funkci iontového přenašeče na apikální membráně epitelových buněk. Léčba tohoto závažného onemocnění byla donedávna pouze symptomatická. Možnosti kauzální terapie mířící přímo na opravu molekulárního defektu *CFTR* proteinu se objevily v roce 2012, kdy byl registrován první lék ze třídy tzv. *CFTR* modulátorů. V současné době máme k dispozici čtyři *CFTR* modulátory, všechny dohromady mohou účinkovat až u 90 % všech pacientů s CF. Určujícím parametrem příslušné léčby je genotyp pacienta.

Klíčová slova: cystická fibróza, kauzální terapie, modulátory *CFTR*

SUMMARY

Doušová T. New therapies in cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is the most common life-shortening genetic disease. It affects approximately 100,000 people worldwide. The disease is caused by bi-allelic pathogenic variants in the gene encoding the *CFTR* (Cystic Fibrosis Conductance Regulator) protein, which plays a major role in ion transport across the apical membrane of the epithelial cells. Until recently, treatment of this disease was solely symptomatic. Causal therapy targeting molecular defect of *CFTR* protein has been available since 2012, when first therapeutic agent was registered. Currently, there are four *CFTR* modulators available and all together they can work in up to 90 % of all patients with CF. Determining parameter of the respective treatment is the patient's genotype.

Key words: cystic fibrosis, causal therapy, *CFTR* modulators

Korespondenční adresa:

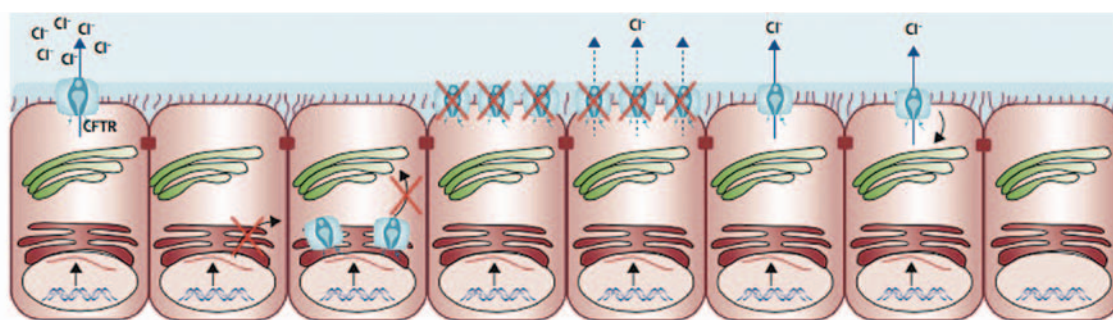
MUDr. Tereza Doušová, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

ÚVOD

Cystická fibróza (CF) je nejčastější život limitující monogeně podmíněné onemocnění, postihující přibližně 100 000 pacientů na celém světě.⁽¹⁾ Příčinou je patogenní varianta v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který má funkci iontového přenašeče na apikální membráně epitelových buněk. Typické symptomy CF zahrnují pankreatickou insuficienci, zvýšenou hladinu chloridů v potu a v případě mužského pohlaví neplodnost. Život limitující je především plicní postižení, které se v největší míře podílí na zvýšené morbiditě a mortalitě.

Prognóza pacientů ve 30. letech 20. století, kdy byla CF poprvé popsána, představovala úmrtí často již v kojeneckém nebo časném dětském věku.⁽²⁾ V současnosti se medián přežití pro pacienty narozené po roce 2000 v rozvinutých zemích odhaduje na více než 40 let věku.^(3,4)

Prodloužení délky a kvality života je spojeno zejména s pokroky ve včasné zahájené symptomatické terapii (pankreatické enzymy, mukolytika, antibiotika), která navazuje na včasné stanovení diagnózy (často na principu novorozeneckého screeningu).⁽⁵⁾ Symptomatická léčba na rozdíl od léčby kauzální neřeší molekulární defekt samotného onemocnění, na jehož úrovni by bylo možné principiálně



Normální CFTR

	I. třída	II. třída	III. třída	IV. třída	V. třída	VI. třída	VII. třída
Defekt CFTR	Žádný protein, mRNA ano	Chyba vycestování proteinu	Nedostatečné vedení kanálu	Narušené vedení kanálem	Méně proteinu v membráně	Nestabilita proteinu v membráně	Žádný protein, mRNA ne
Příklady patogenních variant	G542X, W1282X, R553X	F508del, N1303K, G85E	G551D, G1349D, S549R	D1152H, R117H, R334W	3849+10kbC>T, 2789+5G>A, A455E	Q1411X, r.F508del	Dele2,3(21kb), 1717-1G>A
Klinické příznaky	Minimální reziduální funkce CFTR proteinu, klasický fenotyp CF			Reziduální funkce CFTR proteinu, mírný fenotyp CF			Žádná reziduální funkce CFTR proteinu

Obr. 1: Funkční klasifikace patogenních variant genu *CFTR*. Podle funkčního defektu CFTR proteinu řadíme varianty *CFTR* genu do 7 funkčních tříd. Varianty I.–III. a VII. třídy charakterizuje absence nebo těžce narušená tvorba či funkce CFTR proteinu a jsou spojeny s jeho nulovou nebo minimální funkcí. Varianty IV.–VI. třídy jsou méně závažné, spojené s variabilní mírou reziduální funkce CFTR. Byly navrženy specifické terapie podle mechanismu vzniku funkčního defektu CFTR proteinu s předpokladem, že jedna léčivá molekula může být účinná na všechny varianty uvnitř stejné funkční třídy. Upraveno dle De Boeck & Amaral (2016).⁽⁵⁾

zabránit sérii nepříznivých změn vedoucích k nevratnému poškození plicní tkáně.

Od roku 1989, kdy byl identifikován *CFTR* gen,⁽⁶⁾ je výzkum v oblasti CF zaměřen na vývoj nových terapií směřujících k opravě mutovaného genu, resp. k záchraně ztracené funkce CFTR proteinu. Kauzální léčba se v posledních letech stala součástí standardní péče u velké části pacientů s CF.

FUNKČNÍ KLASIFIKACE MUTACÍ GENU *CFTR*

Do dnešního dne bylo popsáno více než 2000 variant genu *CFTR*, z nichž jen u malého počtu (celkem 719) byla jednoznačně prokázána souvislost s onemocněním CF.⁽⁷⁾ Naprostou většinu představuje varianta p.Phe508del, která je přítomná u 90 % pacientů s CF kavkazského původu alespoň na jedné alele. Ze zbývajících 718 patogenních variant se pouze dvacet vyskytuje ve frekvenci vyšší než 0,1%. Do jisté míry jsou vázány na specifické populace.⁽⁸⁾

Všechny patogenní varianty *CFTR* genu vedou v konečném důsledku k narušení přenosu iontů na apikální membráně epitelových buněk. Liší se ale mechanismus, kterým zasahují do tvorby nebo funkce CFTR proteinu, čímž ovlivňují výsledný fenotyp onemocnění. S ohledem na tyto mechanismy byly varianty *CFTR* genu historicky rozděleny do čtyř funkčních tříd.⁽⁹⁾ Zmíněné funkční třídy používáme dodnes a v modifikované formě se staly základem pro specifické terapie, které jsou zaměřené na jednotlivé typy patogenních variant. V rámci tohoto přístupu lze s určitou mírou nepřesnosti prohlásit, že jedna léčivá

molekula může být účinná na všechny varianty stejné funkční třídy.⁽⁵⁾

Současný systém předkládá celkem šest funkčních tříd. Někteří autoři navíc vyčleňují sedmou funkční třídu, do které jsou řazeny rozsáhlé delece *CFTR* genu s chyběním tvorby CFTR mRNA.⁽¹⁰⁾ **Varianty I. třídy** (tzv. stop-codon mutace) vedou k tvorbě zkráceného a nefunkčního proteinu. **Varianty II. třídy** dávají vzniknout strukturálně abnormálnímu proteinu, který nevycestuje intracelulárně k buněčné membráně (tzv. trafficking mutace). V případě **variant III. a IV. třídy** protein vycestuje k povrchu buňky, jeho funkce je však narušena. V prvním případě ve smyslu nedostatečného otevírání kanálu (tzv. gating mutace), v případě druhém nedostatečným vedením iontů kanálem. **V. třída variant** (tzv. splicing varianty) vede k nedostatečné tvorbě CFTR proteinu a tím k jeho sníženému množství na povrchu buňky. **Varianty VI. třídy** vedou ke zkrácení živostnosti proteinu kvůli jeho strukturální nestabilitě. Systém funkční klasifikace částečně selhává v případě variant, které způsobují více než jeden funkční defekt. Příkladem je i nejčastější patogenní varianta *CFTR* genu p.Phe508del, která vedle poruchy vycestování (II. třída) vede k narušenému vedení kanálkem (III. třída) a snížené stabilitě proteinu v plazmatické membráně (VI. třída).⁽¹¹⁾

KAUZÁLNÍ LÉČBA CYSTICKÉ FIBRÓZY

Nové léčebné molekuly, které jsou schopny zlepšit, nebo dokonce opravit funkci narušeného CFTR proteinu,

Tab. 1: **Modulátory CFTR schválené ke klinickému použití Evropskou lékovou agenturou (EMA, European Medicines Agency)**

Modulátor CFTR proteinu			Mutace indikované k léčbě	Schváleno ke klinickému použití (rok)	Věková kategorie od:
	Korektor	Potenciátor			
Kalydeco®		Ivakaftor (VX – 770)	9 mutací III. třídy: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R + R117H	2012	4 měsíce
Orkambi®	Lumakaftor (VX – 809)	Ivakaftor (VX – 770)	p.PheF508del/p.PheF508del	2015	12 měsíců
Symkevi®	Tezakaftor (VX – 661)	Ivakaftor (VX – 770)	p.PheF508del/p.PheF508del p.PheF508del / jedna z následujících mutací: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A>G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G>A, 3272 - 26A>G, 3849+10kbC>T	2018	6 let
Kaftrio®	Elexakaftor + Tezakaftor (VX – 445/661)	Ivakaftor (VX – 770)	p.PheF508del/p.PheF508del p.PheF508del/jiná	2020	6 let

označujeme jako **tzv. modulátory CFTR proteinu**. Podle mechanismu, kterým na záchranu funkce CFTR proteinu působí, je rozdělujeme do dvou hlavních skupin: **potenciátory a korektory**.⁽¹²⁾ Zatímco potenciátory zvyšují omezené otevření CFTR kanálu, a účinkují tak jen v situacích, kdy je protein přítomen na membránách buněk, působí korektory v kaskádě syntézy CFTR o krok dříve a upravují chybu intracelulárního vycestování špatně nařazené bílkoviny směrem k buněčné membráně. V současné době jsou k dispozici čtyři CFTR modulátorové léky. Všechny dohromady mohou z hlediska genotypu účinkovat u přibližně 90 % všech pacientů s CF. Včasné zahájení léčby modulátory CFTR proteinu může zmírnit vznik ireverzibilních změn ještě před nástupem prvních symptomů onemocnění, nebo mu dokonce předjít. Genotyp pacienta je určujícím parametrem příslušné léčby, která se podává v dávce podle věku pacienta.

Ivakaftor (VX-770, Kalydeco™, Vertex Pharmaceuticals) byl vůbec prvním CFTR modulátorem (potenciátorem), schváleným v roce 2012 ke klinickému využití u pacientů nesoucích nejčastější variantu III. třídy G551D (keltská varianta). Tento potenciátor byl později na základě *in vitro* studií schválen FDA pro větší počet variant s reziduální funkcí (např. 3849+10kb C>T, 2789+5G>A z celkových 38), byť v jejich případě byl prokázán vyšší účinek potenciátoru, pokud se kombinuje s korektorem.⁽¹³⁾ V roce 2015 následovala první kombinace CFTR korektoru **lumakaftoru s ivakaftorem** (VX-809/770, Orkambi™, Vertex Pharmaceuticals), která vedla ke zlepšení hodnot plicních funkcí a snížení počtu akutních exacerbací u pacientů s variantou p.PheF508del v homozygotní konstituci.⁽¹⁴⁾ Obdobného efektu bylo dosaženo kombinací korektoru **tezakaftoru s ivakaftorem** (VX-661/770, Symkevi™, Vertex Pharmaceuticals), schválenou od roku 2018. Přípravek Symkevi byl později schválen FDA pro léčbu dalších 26 variant s reziduální funkcí (přítomných v heterozygotní konstituci s variantou p.PheF508del), u kterých byla prokázána *in vitro* odpovídavost k tezakaftoru s ivakaftorem.⁽¹³⁾ Novou generaci CFTR korektoru představuje **elexakaftor**. V kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem (VX-445/661/770, Kaftrio™, Vertex Pharmaceuticals) představuje průlomový lék pro pacienty s variantou p.PheF508del alespoň na jedné alele. Schválen ke klinickému

použití byl v roce 2019, klinické studie prokázaly významné zlepšení funkce plic, snížení hladiny chloridů v potu a zlepšení stavu výživy.⁽¹⁵⁾ Kombinace elexakaftoru/tezakaftoru/ivakaftoru (ETI) představuje možnost efektivní léčby pro přibližně 90 % pacientů s CF na celém světě.

Přehled všech dostupných modulátorů CFTR proteinu schválených Evropskou lékovou agenturou (EMA) je uveden v tabulce 1.

VÝZVY SPOJENÉ S LÉČBOU MODULÁTORŮ CFTR

Odpověď na léčbu modulátory CFTR proteinu má značnou interindividuální variabilitu. Její podstata zatím nebyla dostatečně objasněna. V případě plicního onemocnění bylo navrženo nejméně 50 kandidátních modifikujících genů, navíc několik epigenetických faktorů, jako je expozice tabákovému kouři nebo chronická infekce *Pseudomonas aeruginosa*. Oba tyto faktory mohou snižovat účinnost modulátorů CFTR.^(16,17)

Adherence k terapii u pacientů s CF často není optimální a některé studie naznačují, že ani modulátory nemusí být v tomto ohledu výjimkou.⁽¹⁸⁾ Pro jedince, u kterých dochází k významnému zlepšení klinického stavu, je obtížné nadále dodržovat léčbu zaměřenou především na symptomy onemocnění. Dosavadní studie s modulátory byly provedeny „navíc“ k symptomatické terapii, a jejich účinek by tak mohl klesnout po jejím vysazení. K podpoře adherence se v posledních letech používají mobilní zdravotnické aplikace, chytré inhalátory a označené kontejnery na tablety.

Nežádoucí účinky modulátorové terapie. Dlouhodobá data spojená s léčbou ETI jsou zatím omezená. Je proto nezbytné sledovat výskyt nežádoucích účinků, zejména těch vzácných. Kromě nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích a strukturovaných dotaznících kvality života existují důkazy spojující terapii modulátory CFTR u některých jedinců se zhoršením duševního zdraví.⁽¹⁹⁾ Této skupině pacientů je třeba zajistit adekvátní psychologickou a sociální podporu. Hlášení nežádoucích účinků je naprosto zásadní u nejmladší populace pacientů s CF, která bude účinkům léčby vystavena dlouhodobě.

Odhaduje se, že **pro 10–15 % pacientů s CF není kauzální léčba dostupná**. Prvním důvodem mohou být závažné nežádoucí účinky vedoucí k vysazení terapie. Druhým důvodem je genotyp: někteří pacienti nesou dvě alely, které neodpovídají na dostupnou terapii modulátory CFTR (např. dvě mutace I. funkční třídy), nebo alely, u kterých se odpověď na léčbu předpokládá, ale zatím nebyly hodnoceny v klinických studiích s ohledem na jejich nízkou frekvenci. Zhruba polovina z více než 2000 variant *CFTR* genu byla identifikována u maximálně 5 osob na celém světě; tito jedinci byli kvůli jejich vzácnosti vyloučeni z klinických studií i studií založených na nepřímých buněčných modelech určených ke studiu CFTR proteinu.⁽²⁰⁾ Třetím důvodem jsou regionální rozdíly v dostupnosti modulatorové léčby, která je hrazena z prostředků veřejného zdravotnictví pouze v některých rozvinutých zemích.

ZÁVĚR

Po dlouhá desetiletí byla pro CF k dispozici jen symptomatická léčba: fyzioterapie, mukolytika, antibiotika, léky s protizánětlivým účinkem a léky vedoucí ke zlepšení stavu výživy. Snaha o další zlepšení v rámci těchto standardních terapií postupuje v posledních několika letech paralelně s mohutným rozvojem kauzální léčby CF. Jejím cílem je ovlivnit molekulární defekt jako příčinu samotného onemocnění. V současné době jsou k dispozici čtyři modulátory CFTR, které všechny dohromady mohou účinkovat až u 90 % pacientů s CF. Specifická kauzální léčba se postupně stává součástí standardní terapie pacientů s tímto život limitujícím onemocněním. |

LITERATURA

1. **Amaral MD.** Novel personalized therapies for cystic fibrosis: Treating the basic defect in all patients. *J Intern Med* 2015. <https://doi.org/10.1111/joim.12314>
2. **Andersen DH.** Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344.
3. **Foundation CF.** Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2018 Annual Data Report. 2018.
4. **Trust CF.** UK CF Registry 2016: 1–6.
5. **Boeck K De, Amaral MD.** Rapid review progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Resp Med* 2016; 2006: 1–13.
6. **Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* (1979) 1989; 245: 1073–80.
7. Welcome to CFTR2.
8. **Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al.** Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179–96.
9. **Sheppard DN, Welsh MJ.** Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* 1999; 79: S23–45.
10. **Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al.** From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell* 2016; 27: 424–33.
11. **Bell SC, Boeck K De, Amaral MD.** New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 19–34.
12. **Lopes-Pacheco M.** CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1–29.
13. **Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al.** Tezacaftor–ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709847>.
14. **Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al.** Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del *CFTR*. *N Engl J Med* 2015; 373: 220–31.
15. **Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al.** Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809–19.
16. **Baker E, Harris WT, Rowe SM, Rutland SB, Oates GR.** Tobacco smoke exposure limits the therapeutic benefit of tezacaftor/ivacaftor in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2021; 20. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.09.011>.
17. **Stanton BA, Coutermarsh B, Barnaby R, Hogan D.** *Pseudomonas aeruginosa* reduces VX-809 stimulated F508del-CFTR chloride secretion by airway epithelial cells. *PLoS One* 2015; 10.
18. **Mehta Z, Kamal KM, Miller R, et al.** Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database. *J Drug Assess* 2021; 10.
19. **Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, et al.** Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2017; 58.
20. **Amaral MD, Harrison PT.** Development of novel therapeutics for all individuals with CF (the future goes on). *J Cyst Fibr* 2023; 22: S45–9.