

Modulátorová léčba cystické fibrózy

Libor Fila

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané patogenními variantami genu *CFTR*. Projevuje se především chronickým sinopulmonálním onemocněním, postižením trávicího ústrojí s poruchou stavu výživy, vysokou koncentrací chloridů v potu a obstruktivní azoospermíí. Kromě tradiční symptomatické léčby je v posledních letech dostupná modulátorová terapie, která cílí na chybějící nebo nefunkční *CFTR* protein. U nosičů alespoň jedné mutace F508del je indikována léčba kombinací elexakaftor, tezakaftor a ivakaftor, z ostatních mutací jsou pro monoterapii ivakaftorem vhodní nosiči tzv. gating mutací (např. G551D). Modulátorová léčba prokázala v klinických studiích zlepšení plicních funkcí, stavu výživy a kvality života a zásadně zlepšila prognózu nemocných CF. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

Klíčová slova: cystická fibróza, gen *CFTR*, modulátory *CFTR* proteinu.

CFTR Modulator Therapy of cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease caused by pathogenic variants of the *CFTR* gene. It is mainly manifested by chronic sinopulmonary disease, digestive tract involvement with nutritional status disorders, high sweat chloride concentration and obstructive azoospermia. In addition to traditional symptomatic treatment, modulator therapy has become available in recent years, which targets the missing or dysfunctional *CFTR* protein. For carriers of at least one F508del mutation, treatment with a combination of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor is indicated; among other mutations, carriers of so-called gating mutations (e.g. G551D) are suitable for ivacaftor monotherapy. Modulator therapy has been shown in clinical trials to improve lung function, nutritional status, and quality of life, and leads to a significantly better prognosis for patients with CF. The main disadvantage of modulator therapy is its high cost.

Key words: *CFTR* gene, *CFTR* modulators, cystic fibrosis.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je onemocnění vyvolané patogenními variantami (mutacemi) genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*). Jde o nejčastější dědičné život zkracující onemocnění v bělošských populacích. V ČR aktuálně (březen 2025) žije 728 nemocných s klasickou formou CF, z nichž je 403 (55,4 %) v dospělém věku (www.cfregistr.cz). Každoročně je u nás diagnostikováno 20–25 nových případů CF, těžší formy onemocnění obvykle v časném dětství, lehčí pak v adolescenci či dospělosti. Díky novorozeneckému screeningu (v ČR od října 2009) lze zachytit i dosud bezpříznakové jedince.

Produktem genu *CFTR* je *CFTR* protein, což je aniontový kanál v apikální membráně buněk žláz se zevní sekrecí. U CF nejsou potní žlázy schopny adekvátně absorbovat NaCl, v ostatních orgánech dochází k tvorbě abnormálně vazkého hlenu. V dýchacím ústrojí se

kromě mukostázy uplatňují poruchy antiinfekční obrany a prozánětlivé a prooxidační vlivy. Výsledkem je chronická bakteriální infekce (především *S. aureus* a *P. aeruginosa*), neutrofilní zánět a rozvoj chronické rinosinusitidy a bronchiectázií. Plicní postižení je zodpovědné na 85 % případů mortality u CF. V trávicím ústrojí se kromě vazkého hlenu uplatňuje i porucha sekrece bikarbonátů. Postižení pankreatu vede k fibróze a cystické přestavbě, dále k diabetu vázanému na CF (CFRD). Pankreatická insuficience má za následek steatoreu a malnutrici. Mírnější formy CF jsou pankreaticky suficientní s rizikem recidivujících pankreatitid. Hepatobiliární postižení vede především k fibróze až cirhóze jater a cholelitiáze, střevní postižení ohrožuje pacienty rozvojem ileózního stavu při syndromu obstrukce distálního střeva (DIOS) vazkým hlenem v oblasti ileocékálního přechodu. Obstruktivní azoospermie je způsobena kongenitální bilaterální absencí vas de-