

Modulátory CFTR proteinu

Objev genu *CFTR* v roce 1989 umožnil molekulárně genetickou diagnostiku CF a znamenal naději na genovou léčbu tohoto onemocnění. Avšak přes úsilí řady výzkumných týmů dosud genová léčba dostupná není, stejně jako byly neúspěšné pokusy o editaci genetické informace a použití supresorů předčasných terminačních kodónů (PTC). Výzkum se proto zaměřil i na molekuly, které ovlivňují množství a funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Tyto účinné látky řadíme do skupiny modulátorů CFTR proteinu a řada z nich již dosáhla klinického využití. V roce 2012 se schválením prvního modulátoru CFTR proteinu, ivakafatoru (IVA), tak CF vstoupila do éry modulátorové léčby, která znamená zcela zásadní změnu v péči o nemocné CF. V širším smyslu slova lze modulátorovou léčbu označit i jako léčbu kauzální, neboť cílí na základní patogenetický mechanismus CF, jímž je chybějící nebo nefunkční CFTR protein. V užším smyslu slova je kauzální terapií pochopitelně pouze léčba genová, která cílí na patogenní mutace genu *CFTR* a byla by univerzálně použitelná u všech nemocných CF. To je rozdíl oproti léčbě modulátorové, která cílí na konkrétní mutace, resp. třídy mutací.

Rozdělení modulátorů CFTR proteinu vychází z tříd mutací genu *CFTR*. Pro třídu I dosud není dostupná žádná účinná látka a nosiči dvou mutací třídy I jsou do budoucna kandidáti genové léčby, resp. terapie pomocí editace genetické informace, nebo v případě třídy Ib využití supresorů PTC. Třída II je charakterizována poruchou nitrobuňčného transportu a zpracování CFTR proteinu a pro tyto mutace jsou k dispozici tzv. korektory CFTR proteinu. Tyto látky umožňují, aby mutovaný CFTR protein získal správné prostorové uspořádání a byl dopraven se na místo svého působení, tedy do buněčné membrány. Klinického využití dosáhly korektory lumakafator (LUM), tezakaftor (TEZ), elxakaftor (ELX) a vanzakaftor (VNZ). V případě tříd III, IV a V lze využít tzv. potenciátory CFTR proteinu, které zlepšují, resp. vůbec umožňují funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Mezi klinicky dostupné potenciátory patří IVA, deutivakaftor (D-IVA) a rovněž korektor ELX, který v kombinaci s IVA nebo D-IVA působí jako ko-potenciátor. Pro třídu VI je snaha vyvinout stabilizátory CFTR proteinu, které by umožnily delší dobu jeho působení v buněčné membráně. Avšak pro tuto třídu dosud žádná účinná látka klinického využití nedosáhla. S výjimkou mutace G551D a dalších tzv. gating mutací, kde je možná monoterapie potenciátorem IVA, se v ostatních případech se používají kombinace 1–2

korektorů s potenciátorem. Nutnost této kombinované léčby již byla naznačena na příkladu F508del-CFTR proteinu, který má vlastnosti tříd II (dominantně), III a VI. (6,7)

Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Před zavedením do klinické praxe musely modulátory CFTR proteinu prokázat účinnost a bezpečnost ve studiích klinického hodnocení léků. V tabulce 2 jsou uvedeny klíčové studie týkající se dospělé populace. Ve všech těchto studiích byl věk účastníků 12 a více let a vstupní hodnota usilovně vydechnutého objemu za první sekundu (FEV1) 40–90 % náležitých hodnot.

Studie uvedené v tabulce 2 dále prokazovaly pokles výskytu plicních exacerbací a zlepšování stavu výživy a rovněž dobrý bezpečnostní profil účinných látek. Nejzávažnější nežádoucí účinky se vyskytovaly ve studiích s LUM/IVA a patřila mezi ně dušnost a hrudní dyskomfort krátce po zahájení terapie. Mutace s reziduální funkcí zahrnovaly mutace třídy II-V (v ČR nejčastěji mutace 3849+10kbC>T, 3272-26 A>G, 2789+5G>A, S945L a D1152H), mutace s minimální funkcí pak mutace tříd I a II (v ČR nejčastěji dele2,3, G542X a 1898+1G>A a N1303K). U studií, které neměly jako komparátor placebo, předcházela 4týdenní run-in léčba IVA, resp. kombinací TEZ/IVA. Uvedené studie ukazují rozdíly v účinnosti jednotlivých účinných látek, resp. jejich kombinací. Z tohoto důvodu je léčba IVA u nositelů „gating“ mutací a léčba kombinací ETI u nositelů alespoň jedné mutace F508del označována jako vysoce efektivní modulátorová léčba (highly effective modulator therapy; HEMT).

Recentně byla publikována studie týkající se léčby kombinací VNZ/TEZ/D-IVA (VTD) oproti kombinaci ETI u homozygotů a heterozygotů F508del a u nositelů tzv. non-F508del ETI-responzivních mutací. Po 4 týdnech léčby kombinací ETI byli účastníci studie randomizováni 1 : 1 pro léčbu kombinací VTD nebo pokračování v léčbě kombinací ETI po dobu dalších 52 týdnů. Tato studie prokázala non-inferioritu kombinace VTD ve srovnání s kombinací ETI (15).

V souvislosti s klinickými studiemi byly zmíněny tzv. non-F508del ETI-responzivní mutace. Jde o seznam mutací genu *CFTR*, u kterých americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration; FDA) akceptuje léčbu kombinací ETI, přestože jejich účinnost a bezpečnost nebyla ověřena ve studiích klinického hodnocení léků, nicméně pro ně svědčí zkušenosti z observačních studií z klinické

Tab. 2. Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Studie	Genotyp účastníků	Trvání studie (týdny)	Změna FEV1 (procentní body)	Změna CFQ-R (body)	Změna Sw-CI (mmol/l)	Citace (rok)
IVA vs. placebo	G551D	48	+ 10,5	+ 8,6	– 48,1	8 (2011)
LUM/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 2,8	+ 2,2	ns	9 (2015)
TEZ/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 4,0	+ 5,1	ns	10 (2017)
TEZ/IVA vs. placebo	F/RF	8	+ 6,8	+ 11,1	– 9,5	11 (2017)
ETI vs. placebo	F/MF	24	+ 14,3	+ 20,2	– 41,8	12 (2019)
ETI vs. TEZ/IVA	F/F	4	+ 10,0	+ 17,4	– 45,1	13 (2019)
ETI vs. IVA, resp. vs. TEZ/IVA	F/G resp. F/RF	8	+ 5,8 resp. + 2,0	+ 8,9 resp. + 8,5	– 20,0 resp. – 24,8	14 (2021)

F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; MF – mutace s minimální funkcí; G – „gating“ mutace; CFQ-R – respirační doména dotazníku kvality života; Sw-CI – koncentrace chloridů v potu; ns – nesignifikantní; ostatní zkratky viz text