

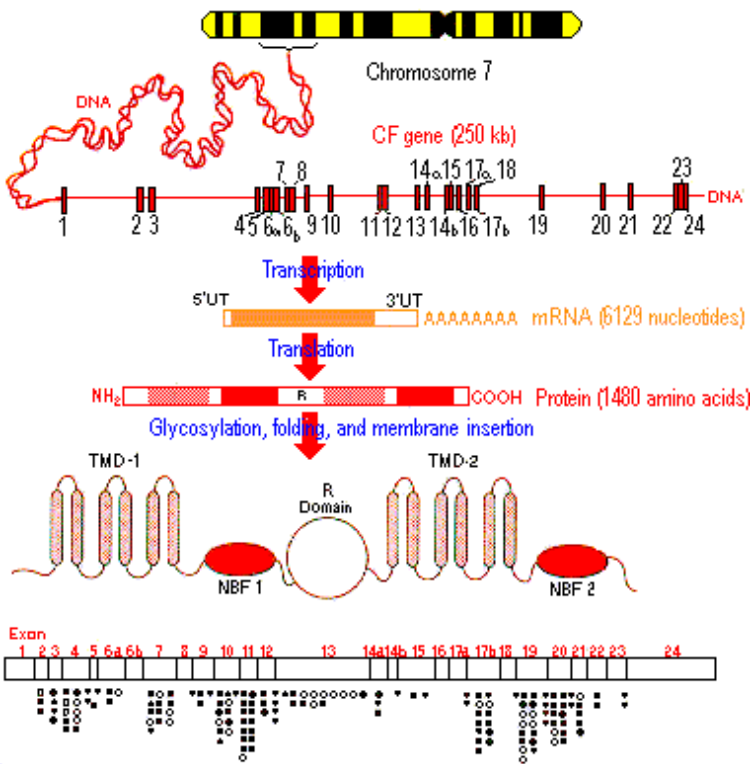
Progrese in managementul fibrozei chistice la copil

Prof dr Liviu Pop, conf dr Ioana Ciuca

UMF Timisoara

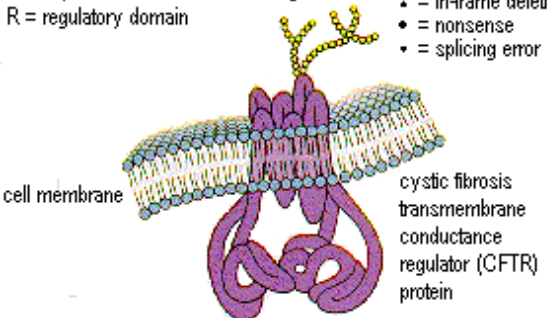
Centrul National de Mucoviscidoza Timisoara

Terapiile de modulare CFTR în mucoviscidoză (fibroză chistică)



TMD-1, TMD-2 = transmembrane domains
 NBF-1, NBF-2 = nucleotide-binding folds
 R = regulatory domain

mutation types
 • = in-frame deletion ▪ = missense
 • = nonsense ◦ = frame-shift
 • = splicing error



CLONARE POZIȚIONALĂ "CHROMOSOME WALKING AND JUMPING"

GENA DEFECTIVĂ → BRAȚUL LUNG AL CROMOZOMULUI 7 (7q22-31)

LA NIVELUL EXONULUI 10: DELEȚIA (Δ) FENILALANINIEI (F), ÎN POZIȚIA 508

ΔF508 (DF 508; F508del; p.508del)

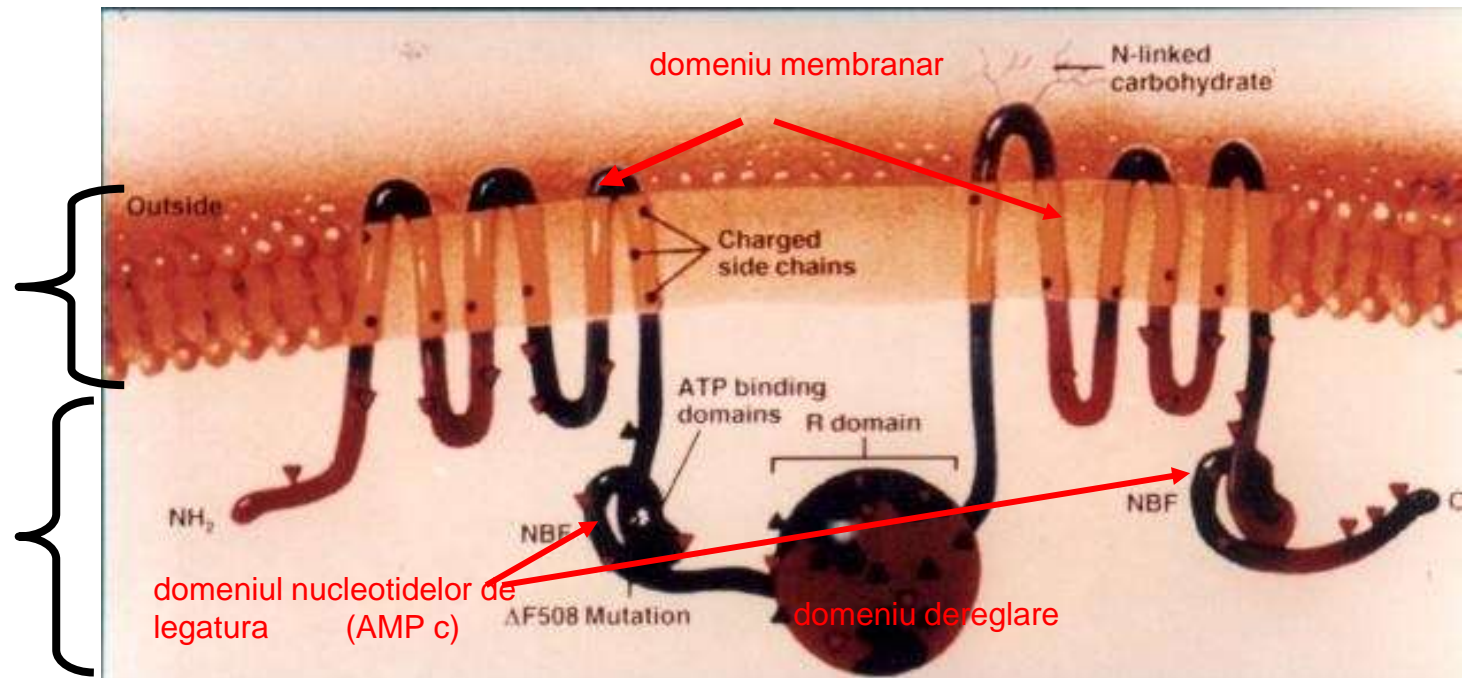
PROTEINA DETERMINATĂ – CANAL IONIC DE CLOR SITUAT LA NIVEL MEMBRANAR

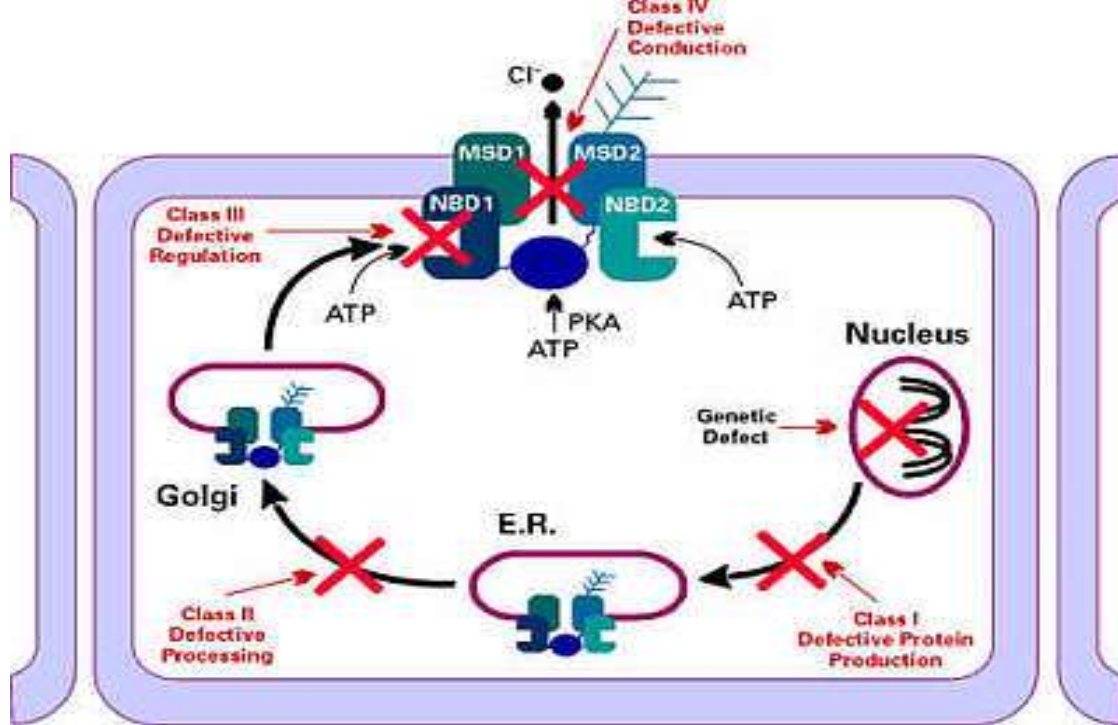
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – CFTR (Regulator al conductanței transmembranare)

Proteina determinată este un canal ionic de clor situat la nivel membranal - Regulator al conductanței transmembranare (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - CFTR)

membrana
celulară

citoplasma
celulară





CLASA I: - Defect de sinteză (codon stop) → absența CFTR

- Stabilitate scăzută a CFTR (clasa a VI-a) → CFTR instabil la nivel membranar

CLASA a II-a: Defect de procesare (maturare) → CFTR blocat la nivelul RE

CLASA a III-a: Defect de reglare → CFTR în cantitate normală, dar nefuncțională

CLASA a IV-a: conductanță scăzută → cantitate normală de CFTR, dar cu funcție reziduală

CLASA a V-a: sinteză redusă → CFTR cu funcție normală, dar în cantitate insuficientă

Normal	I	II	III	IV	V	VI
CFTR defect	Synthesis defect	Processing defect	Gating defect	Conductance defect	Splicing defect	Surface stability defect
Protein quantity	∅	↓	✓	✓	↓	↓
Protein function	∅	—	↓	↓	✓	∅

CFTR absent la nivel membranar
 cftr prezent la nivel membranar , dar nefunctional
 functie reziduală
 CFTR absent la nivel membranar

Table adapted from Boyle MP, De Boeck K. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-163.

The symbol "∅" is used to define synthesis as null or none, while "—" is defined as unknown.

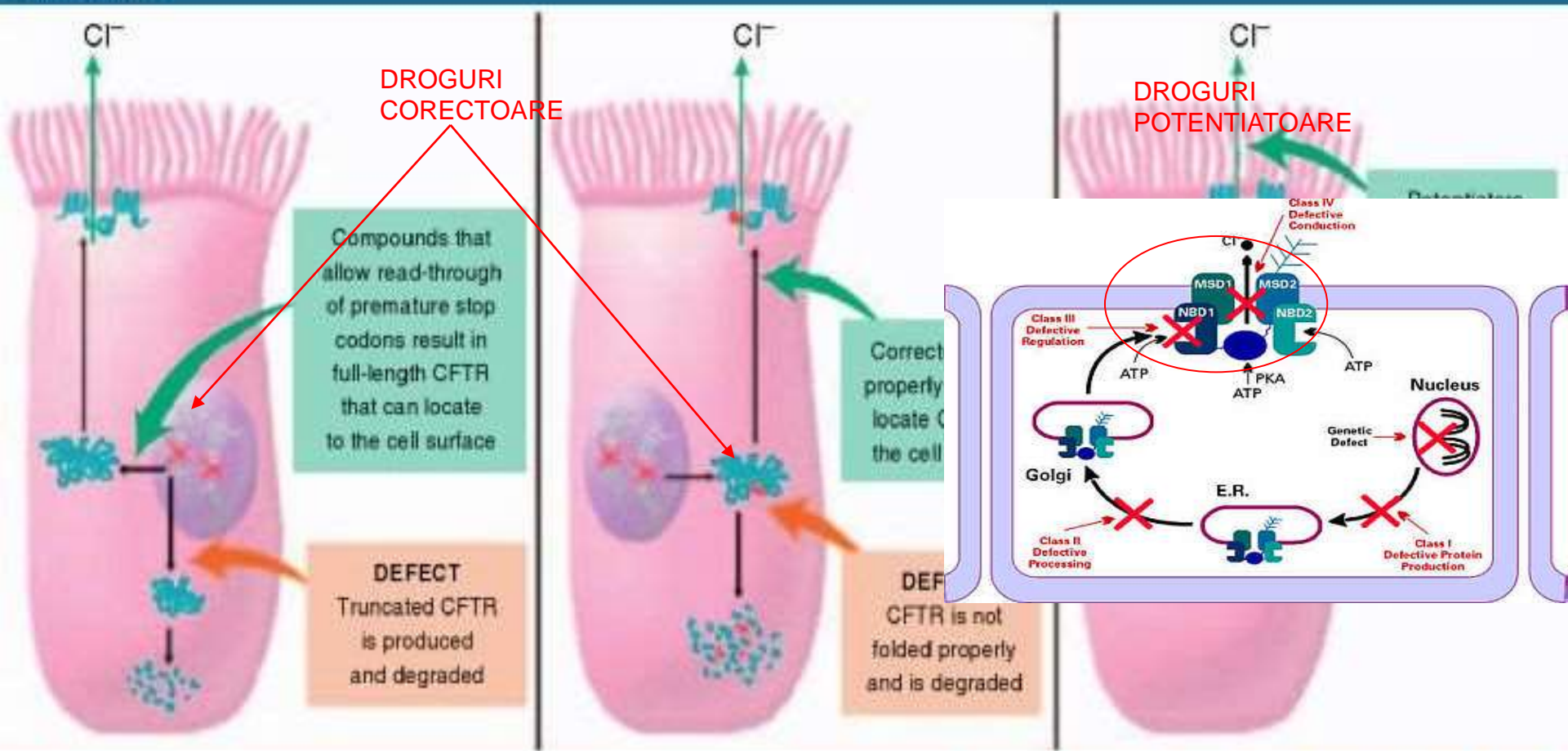
References: 1. Boyle MP, De Boeck K. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-163. 2. Welsh MJ, Smith AE. *Cell.* 1993;73(7):1251-1254.

MODULAREA CFTR

DROGURI CARE VIZEAZĂ INTERFERAREA MECANISMELOR MOLECULARE PATOGENICE:

Peste 2000 mutații, din care aproximativ 23-25 sunt identificate cu o frecvență semnificativă, cu o distribuție a fenotipurilor extrem de variabilă și recunoscute ca responsabile de boală

(34TH European Cystic Fibrosis Conference, 2011 – Symposium 1, Genes and Phenotype; Ther Adv Resp Dis. 2011;5(4))



Source: Ther Adv Resp Dis © 2010 London: SAGE

Cls 1 – mutații nonsens (ex W1282X, G542X, G576X, R553X) ⇒ proteine trunchiate (10 % din populația SUA, 4-5% în Europa, mai frecvente în unele populații)

Cls 2 – cele mai comune mutații (DF508) - defect de maturare a CFTR prin interesarea nucleotidelor de legătură

Cls 3,4, 5, mutații mai rare (G551D)

Trialuri in derulare / finalizate/ practica curenta

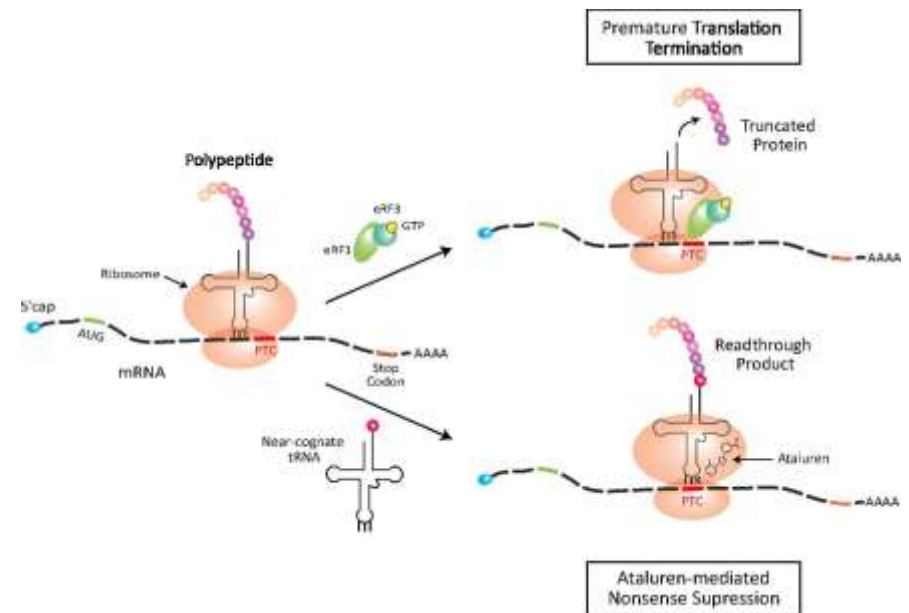
PTC124® (Ataluren): mica molecula care permite continuarea citirii ribozomilor pentru codonii stop prematuri (nu si cei normali) → proteina normala, ce poate fi translata de ARNm spre reticolul endoplasmic si mai departe ... (cls I)

Faza 1 (voluntari sanatosi) : sigur si bine tolerat (Hirawat et al, 2007)

Faza 2 (adulti cu MV) - ameliorare semnificativa al fluxului de clor masurat prin diferenta de potential nazal (Kerem *et al.* 2008)

Faza 3 demarat in 2009 – administrarea pentru 48 de saptamani

(este în utilizare curenta in b. Duchene, EMA inca nu l-a aprobat pt. mucoviscidoză)



PNAS 1, 2016 113 (44)

Studiu colaborativ Cystic Fibrosis Foundation – Therapeutics Inc si Vertex screening al drogurilor cunoscute ca avand potential de corectie sau potentare a CFTR

(Pharmaceuticals(Ashlock et al, 2009 - Semin Respir Crit Care Med 30: 611–626.)

● **VX-770** proprietati de amplificare (potentare) a CFTR - Ivacaftor

- se adreseaza mutatiilor din clasele III,IV, V, in sensul potentarii activitatii canalelor de clor

- a fost studziata initial, in particular eficienta la bolnavii avand genotipul G551D/DF508

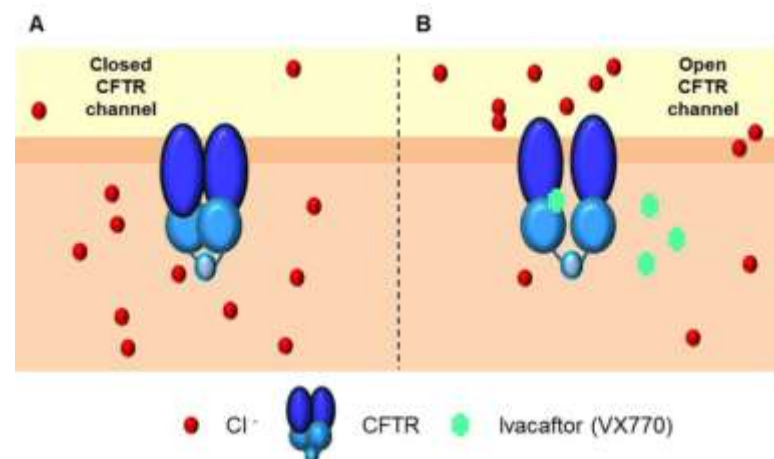
- faza 2 (adulti cu MV) → ameliorarea potentialului nazal si a parametrilor functionali respiratori (Clancy *et al.* 2009)

- faza 3 initiata in 2009 si finalizata

- octombrie 2011 – Vertex vizeaza solicitarea aprobarilor de productie catre FDA si EMA

2014: utilizare curenta în SUA si majoritatea statelor europene (Ivacaftor). De putina vreme este folosit si in Romania

G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R



VX-809: (cls II) – Lumacaftor

- “asista” eliberarea CFTR, de la nivelul reticolului endoplasmic (corectarea proteinei), maturarea la nivel ribozomal si translatarea catre zona apicala membranara

- faza II de evaluare a sigurantei, farmacocineticii si farmacodinamiei



faza 2a: pentru pacienti homozigot DF 508



- bine tolerat
- ameliorare semnificativa a valorilor testului sudorii la dozele maximale stabilite prin protocol (100, respectiv 200 mg/zi / po)
- valorile spirometrice nemodificate semnificativ

VX 809 + VX 770 (Ivacaftor + Lumacaftor) studiu initiat in 2010



faza 2

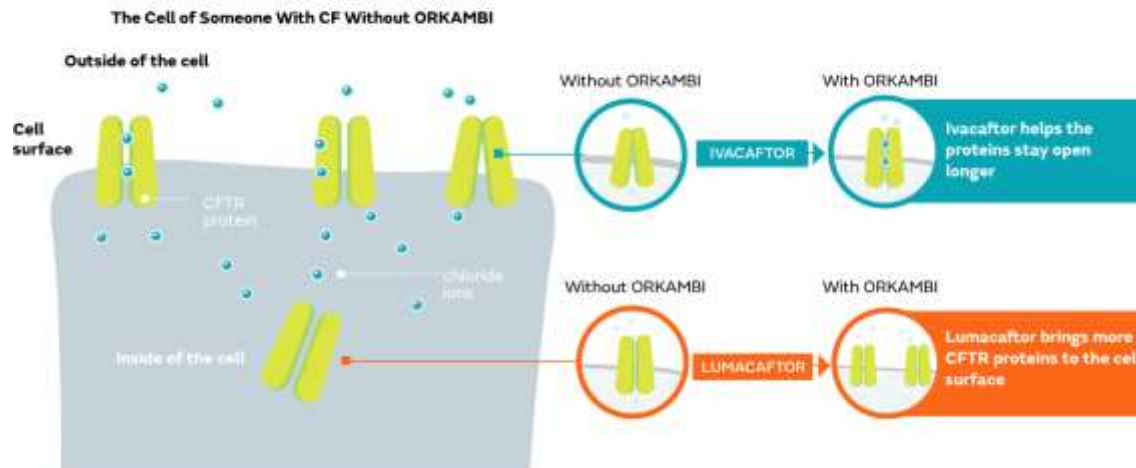
- prima parte finalizata (iunie 2011): 62 pacienti peste 18 ani, homozigot DF508



- t. sudorii : VX 809 + VX 770 > VX 770
- dovedirea sigurantei, tolerabilitatii si eficientei

- din septembrie 2011 se initiaza partea a doua

- 2015 aprobare FDA (Orkambi) și din 2016 aprobare EMA

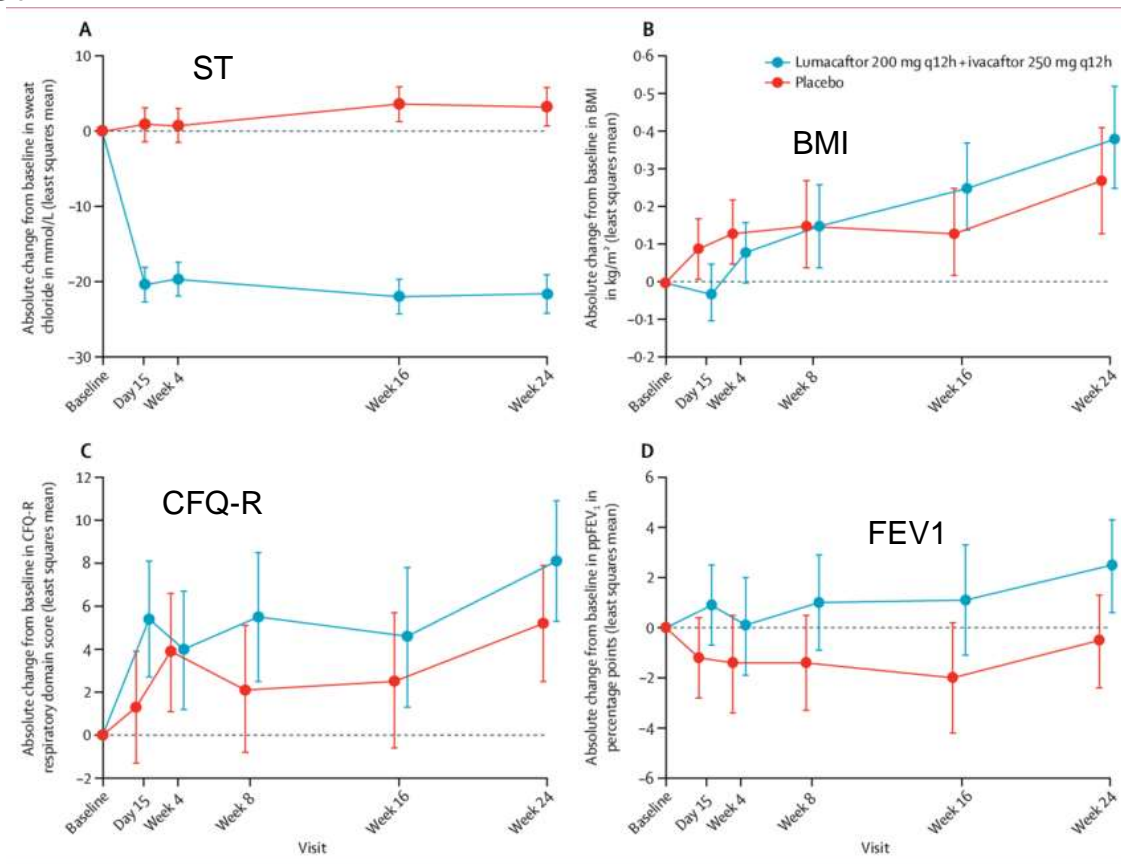


Actual, etapa de amplificare a studiilor, de asociere a mai multor droguri corectoare ± droguri potentiatoare cu doua scopuri:

- eficienta mai mare terapeutica
- largirea bazei de mutatii care pot beneficia de tratament

Elexafactor + tezacaftor + ivacaftor (trikafta)

- FDA a aprobat Trikafta pe baza rezultatelor a două studii clinice de fază 3:
- Primul studiu a înrolat 403 pacienți cu CF cu o mutație F508del și o mutație cu funcție minimă
- În cel de-al doilea studiu, 107 pacienți cu două mutații F508del



Perioadă captivantă în ce privește farmacoterapia în patologia genetică în general și în FC în special

Touși MV este o boală cronică extrem de complexă:

- “markerii” de eficiență în varianta trialurilor clasice se pot dovedi neconcludenți
- rezultatele experimentale sunt divergente și efectele adverse încă insuficient cuantificate

Necesitatea dezvoltării unor “biomarkeri” mai preciși în evaluarea severității suferinței pulmonare, respectiv a eficienței terapiei

CE NE REZERVĂ VIITORUL ?!

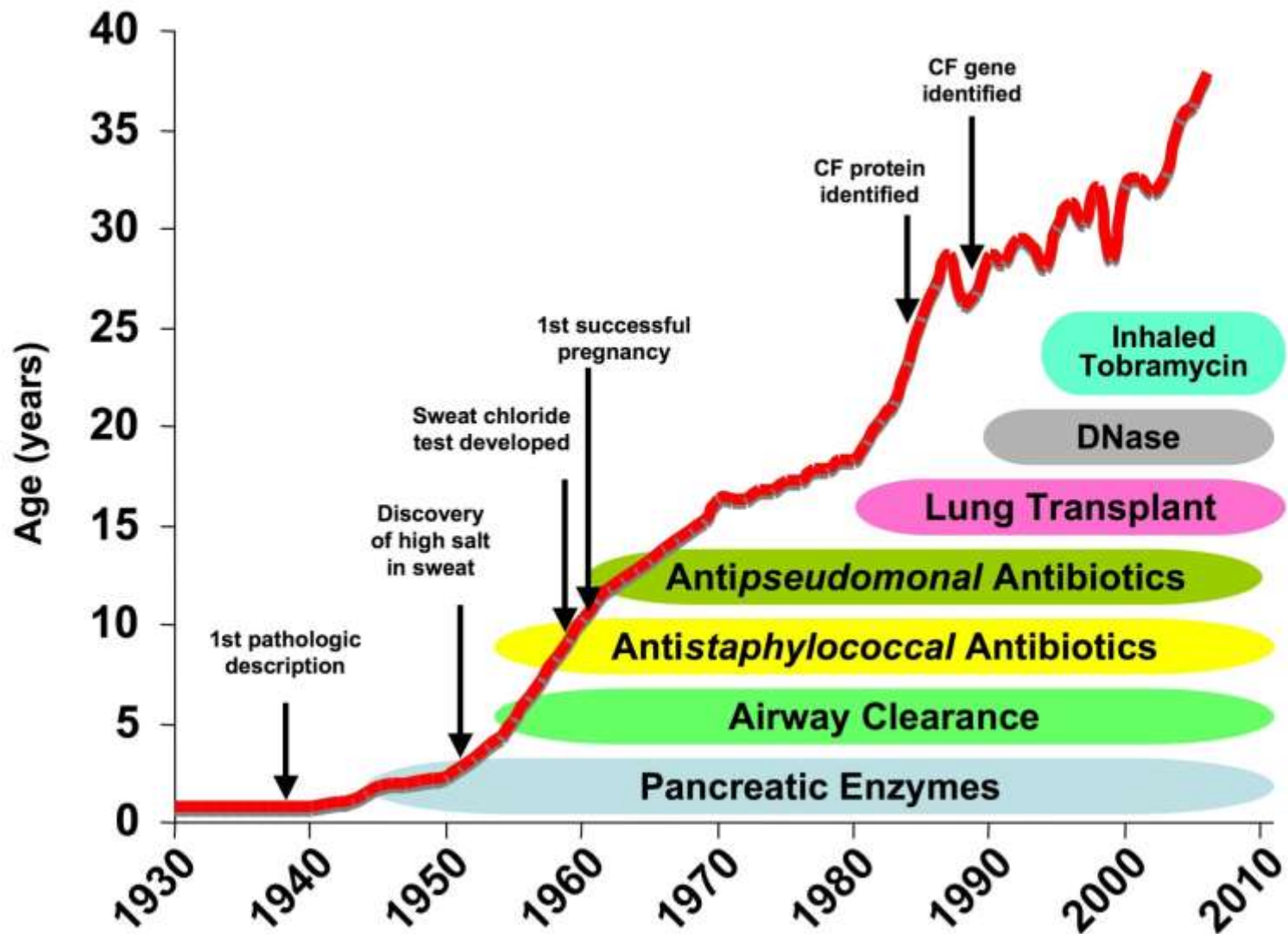
Funcții noi ale CFTR ?

Rolul zonelor nedescifrate încă din
structura genei FC?

Ramanem la terapiile de modulare sau
speram la terapia genica?

Intervenția altor gene, fără
legătură cu CFTR ?





Nick J: Adapted From 2006 Annual Data Report to the Center Directors. Cystic Fibrosis Patient Registry, Bethesda, 2007 Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD.