

# Uzročno liječenje cistične fibroze

---

Španić, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:999424>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Tena Španić

**UZROČNO LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINE

Tena Španić

**UZROČNO LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ 2021. godine na Katedri za pedijatriju, pod povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. Izv. prof. dr. sc. Ljiljana Bulat- Kardum. dr. med.
3. Prof. dr. sc. Dinko Vitezić, dr. med.

Rad sadrži 36 stranica, 4 slike, 49 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na strpljivosti i velikoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog fakultetskog obrazovanja. Hvala vam na ohrabrenju, utjesi i svakoj lijepoj riječi.

Zahvaljujem se svojem mentoru prof. dr. sc. Srđanu Bancu na strpljenju i pristupačnosti tijekom izrade diplomskog rada.

## Sadržaj

Uvod .....	1
Svrha rada.....	7
Pregled literature na zadanu temu .....	8
Mutacije CFTR gena .....	8
Uzročno liječenje CF .....	10
Genska terapija.....	10
CFTR modulatori .....	11
Liječenje I. klase mutacija <i>read-through</i> agensima .....	12
Liječenje III. i IV. klase mutacija potencijatorima.....	13
Kalydeko.....	13
Liječenje mutacija II. klase .....	15
Orkambi .....	15
Symdeko .....	16
Trikafta .....	17
VX-659-Tezakaftor-Ivakaftor .....	20
Rasprava .....	22
Zaključak.....	26
Sažetak .....	27
Summary .....	27
Literatura .....	29
Životopis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 6

## Popis skraćenica i akronima

CF- cistična fibroza

CFTR (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) - transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu

CFRD (engl. *cystic fibrosis related diabetes*) - dijabetes u sklopu cistične fibroze

CBAVD (eng. *congenital bilateral absence of vas deferens*) - odsutnost vas deferensa

NPD (eng. *nasal transepithelial potential difference*) - električni potencijal nosne sluznice

IRT (eng. *immunoreactive trypsinogen*) - imunoreaktivni trispinogen

mRNA ( eng. *messenger ribonucleic acid*)- glasnička ribonukleinska kiselina

PTC (eng. *peptidyl transferase center*) - peptidil transferaza centar

FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

ER- endoplazmatski retikulum

BMI (eng. *body mass index*)- indeks tjelesne mase

FDA (eng. *Food and Drug Administration*)- Američka Agencija za hranu i lijekove

EMA (eng. *European Medicines Agency*)- Europska agencija za lijekove

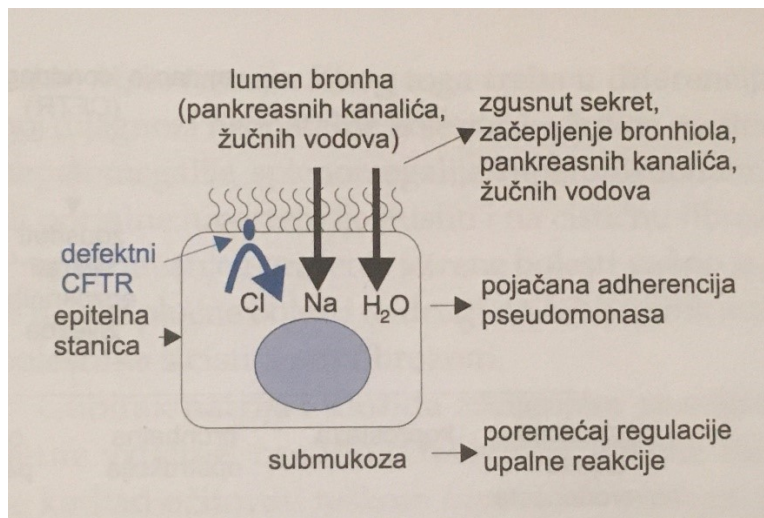
## Uvod

Cistična fibroza (CF) rijetka je te smrtonosna bolest koja skraćuje životni vijek oboljelih ljudi(1). Pripada skupini nasljednih bolesti budući da se prenosi autosomno - recesivnim putem na potomke (2). Bolest je dobila ime zahvaljujući patofiziološkim zbivanjima te histološko - patološkim promjena u zahvaćenim organima(3). CF bolest je koja primarno zahvaća pripadnike bijele rase (1). Najviše zahvaćena područja su sjeverozapadna Europa te SAD u kojima incidencija iznosi 1:3200. CF pripada skupini monogenских bolesti budući da nastaje kao posljedica mutacije CFTR gena (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), tj. transmembranskog regulatora provodljivosti (4). Navedeni gen nalazi se na dugom kraku sedmog kromosoma i kodira CFTR protein (1) koji se nalazi u mnogim epitelnim te krvnim stanicama (5). Zahvaljujući nastaloj mutaciji, dolazi do poremećaja funkcije ili odsutnosti kodiranog proteina (1). Uloga je CFTR proteina obavljanje funkcije regulatora membranskih kloridnih kanala, međutim opseg njegove koristi je širi (1). CFTR protein kontrolira epitelni natrijski kanal osjetljiv na amilorid te regulira transport vode i soli kroz epitel(3). Također, regulira i mukocilijarni klirens u dišnim putevima (6). Iako je mutacija navedenog gena zaslužna za nastanak bolesti, ne ovisi samo ona o kliničkoj manifestaciji, izraženosti simptoma te ishodu bolesti. Naime, vrlo su važni modificirajući geni, faktori okoliša i način života te njihovo poznavanje može pomoći u samoj prognozi tijeka bolesti i otkrivanju novih terapijskih mogućnosti. CF bolest je koja posebno zahvaća egzokrine žlijezde(3). Što se tiče same patogeneze bolesti, glavni poremećaj očituje se u manjku kloridnih iona u lumenu bronha, uz povećanu resorpciju natrija i vode iz lumena kroz stanice epitela bronha(4). Posljedično, dolazi do stvaranje zgusnutog, dehidriranog sekreta na sluznici dišnih puteva(7) koji se teško izlučuje prirodnim mehanizmima (4). U navedenom žilavom i gustom sekretu dolazi do nastanka anaerobnih uvjeta za rast i preživljavanje bakterija te posljedične kronične infekcije i upale (7). Također, dolazi do začepjenja izvodnih kanalića, fibroze te kanalići



poprimaju cističan izgled (4). Prema tome, dolazi do razaranja žljezdanog tkiva (6). Slična zbivanja očituju se u izvodnim kanalićima pankreasa, žlijezda znojnica, žučnim vodovima te sjemenovodu (4).

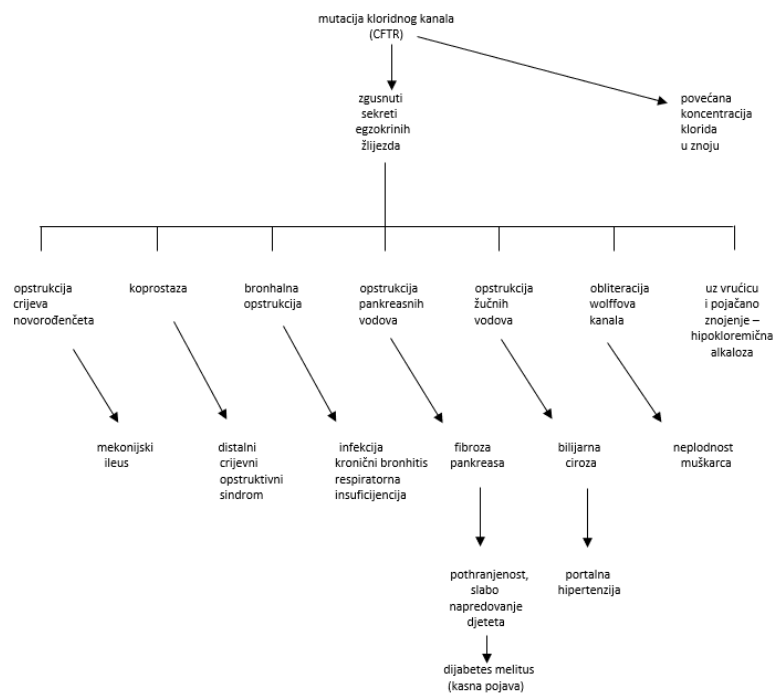
Vrijedi naglasiti da je drugo ime ove bolesti mukoviscidoza zahvaljujući pregustom, viskoznom sekretu (7).



Slika 1: Zbog nefunkcionalnog kloridnog kanala cistične fibroze (CFTR) izmijenjenog mutacijom smanjeno je izlučivanje klorida iz epitelnih stanica egzokrinih žlijezda u lumen, uz povećan „neto“ - ulaz natrija i voda iz lumena u stanice

CF kompleksna je, multisistemska bolest pa prema tome zahvaća više organskih sustava, a najviše dišni, probavni te reproduktivni sustav (7). Mekonijski je ileus jedna od prvih manifestacija CF koja se može pojaviti kod djeteta životne dobi od jednog dana. Dolazi do stvaranja zgusnutog te ljepljivog mekonija zbog poremećene digestije koja nastaje zbog zatajenja gušterače (4). Nadalje, razlikujemo kroničnu plućnu bolest koja se javlja u gotovo svih bolesnika (5). Suhi je kašalj prvi simptom koji se javlja u sklopu respiratornih smetnji, no

kasnije dolazi do kronične bronhoopstrukcije s posljedičnom kroničnom insuficijencijom srca i plućnim srcem u završnoj fazi bolesti. Također, razlikujemo kroničnu insuficijenciju pankreasa zbog koje dolazi do odsustva gušteračnih enzima s posljedičnom maldigestijom, sekundarnom malapsorpcijom te steatorejom praćenom smrdljivim stolicama. Iako dolazi do poremećaja egzokrine funkcije gušterače, endokrina funkcija ostaje očuvana do adolescentne ili odrasle dobi. Dijabetes melitus nastaje u oko 30% bolesnika do tridesetih godina života (4). Naime, radi se o dijabetesu povezanom s cističnom fibrozom (CFRD , eng. *CF-related diabetes*). CFRD sadržava karakteristike dijabetesa melitusa tipa 1 i 2 (2). Nekim muškarcima jedini su simptomi azoospermija te sterilnost (4) koje nastaju kao posljedica odsutnosti sjemenovoda (CBAVD, eng. *congenital bilateral absence of the vas deferens*) (3). Također, ostale kliničke manifestacije bolesti su bilijarna opstrukcija (4), poremećaji u metabolizmu kostiju, psihološki poremećaji, urinarna inkontinencija te postoji veći rizik od nastanka malignih bolesti gastrointestinalnog trakta (2). Kliničke manifestacije bolesti dolaze više do izražaja što je bolesnik stariji (1).



Slika 2: Patogeneza glavnih pojava cistične fibroze u djece

Ovisno o kliničkim manifestacijama same bolesti te o postavljanju njezine dijagnoze, razlikujemo dva tipa bolesti. Tipična cistična fibroza očituje se zatajenjem gušterače, malnutricijom, kroničnim promjenama na plućima (2) te azoospermijom kod muških bolesnika(7). U atipičnom obliku cistične fibroze održana je funkcija gušterače, bolest ima blaži klinički tijek te se dijagnoza postavlja u adolescentnoj ili odrasloj dobi (2). Dijagnostički nalazi često su dvosmisleni (2,7). Također, ako je bolesnik heterozigot za jednu blagu i jednu tešku mutaciju, klinička manifestacija bolesti određena je blagom mutacijom (3,4). U posebnu skupinu ulazi bolest s poremećajem CFTR funkcije (eng. *CFTR related disease*) (2,7). Naime, ovaj poremećaj očituje se intermedijarnom ili normalnom vrijednosti klorida u znoju te se bolest može manifestirati na jednom organskom sustavu. Sudeći prema napisanom, ovaj poremećaj pokazuje bolji ishod za razliku od tipičnog tipa CF (2). Kada je bolest otkrivena, dojenčad je umirala sa šest mjeseci zbog mekonijskog ileusa (6), malapsorpcije te dugotrajnih proljeva i posljedične dehidracije, no važno je istaknuti da je posljednjih desetljeća produžen životni vijek oboljelih bolesnika te sve više njih dostiže odraslu dob. Navedena spoznaja postignuta je razvijanjem medicinskih intervencija te prakse. Naime, i u Republici Hrvatskoj primjećuje se porast odraslih bolesnika te oni čine jednu petinu svih registriranih bolesnika. Najvažnije intervencije, zaslužne za produljenje života oboljelih, su novorođenački probir, bogata nutricionalna potpora, liječenje smetnji dišnog sustava, agresivnija terapija, transplantacija pluća izvršena u terminalnoj fazi bolesti (2), cijepljenje kao vrlo važna prevencija infekcija koje mogu biti pogubne za bolesnika (3) te povećanje mukoznog klirensa (6). Od krucijalne je važnosti prevencija komplikacija u mlađoj životnoj dobi kako bi se one izbjegle ili barem odgodile te umanjile u odrasloj dobi (2). Također, na poboljšanje kvalitete života i produženje životnog vijeka utječe i osnivanje specijaliziranih centara za oboljele od CF (5). Prema podacima iz kanadskog registra pacijenata koji boluju od ove bolesti, vidljivo je da je medijan preživljenja povećan na 47,7 godina (2,7). Naime, iako dostignut životni vijek bolesti je

produžen, on se svejedno razlikuje u razvijenim zemljama i onima sa smanjenom zdravstvenom potrošnjom. Važno je naglasiti da transplantacija pluća ne dovodi do konačnog izlječenja budući da su drugi organski sustavi i dalje jednako zahvaćeni. To dovodi do zaključka da je pretransplantna skrb od presudnog utjecaja na kvalitetu i dužinu bolesnikova života. Osnovni parametri koji nam govore o procjeni stanja bolesti su plućna funkcija te tjelesna težina bolesnika (2). Prema tome, glavni uzrok smrti bolesnika je plućna bolest, a time i glavni prediktor preživljenja (3). Najučestaliji uzroci morbiditeta te mortaliteta su bronhiektazije, opstrukcija dišnih puteva te progresivno respiratorno oštećenje te posljedično zatajenje dišnog sustava (6). U rizične faktore za bržu progresiju bolesti pripadaju češće egzacerbacije plućnih bolesti, lošiji socioekonomski status (2), pušenje te alergeni i zagađeni zrak. Vrlo pogodno na tijek bolesti utječe balansirana prehrana (3). Također, analize su pokazale da muški bolesnici imaju lošiji ishod bolesti (2). Dijagnoza CF primarno ovisi o fenotipu s kliničkim manifestacijama bolesti, tj. znacima i simptomima (8). Sumnja na samu bolest može se postaviti u tri slučaja: dijete ima tipične simptome CF, dijete je rođeno u obitelji s pozitivnom anamnezom na CF te pozitivan novorođenački skrining. Nakon postavljene sumnje, laboratorijskim tehnikama mora se potvrditi sama dijagnoza bolesti. Znojni test, tj. mjerenje koncentracije klorida u znoju je dugogodišnji standard koji se najviše koristi za potvrdu dijagnoze (7). Također, osoba se može podvrgnuti genetičkom testiranju ili mjerenju električnog potencijala nosne sluznice (NPD, eng. *nasal transepithelial potential difference*). Znoj za analizu koncentracije klorida dobiva se iontoforezom pilokarpin- nitrata u kožu (4). Normalnom koncentracijom klorida u znoju smatra se koncentracija od 60 mmol/L (5). U slučaju postojanja povišene koncentracije klorida u znoju zajedno s kliničkim simptomima može se odmah postaviti dijagnoza CF, ne treba se identificirati mutacija CFTR gena. U tom slučaju određivanje mutacije korisno je samo za genetičko savjetovanje s obitelji te za primjenu nove terapije (7).

Također, kod bolesnika se ne istražuju sve mutacije, nego samo one najčešće (4,5): oko 40 mutacija CFTR gena. Ovako je tražanje za mutacijama jeftinije te se identificiraju u više od 90% oboljelih (5). Također, kao još jednu dijagnostičku pretragu razlikujemo NPD (4). Ova pretraga je tehnički vrlo teška za izvesti te se ne radi u svim centrima za CF. NPD koristan je pokazatelj uspješnosti terapijskih lijekova koji mijenjaju funkciju kloridnih kanala (5). Skrining novorođenčadi provodi se u zemljama koje imaju veliku prevalenciju cistične fibroze. Važnost provođenja ovog postupka je u prevenciji propuštenih ili odgođenih dijagnoza, smanjuju troškove njege te ozbiljnost bolesti budući da se odmah nakon potvrde dijagnoze može krenuti s terapijom. Razlikujemo nekoliko metoda skrininga: određivanje imunoreaktivnog tripsinogena (IRT, eng. *immunoreactive trypsinogen*) kombinirano s analizom DNA mutacije, zatim PAP testiranje ili dvostruko IRT testiranje. Najčešće se koristi IRT određivanje pri čemu se uzima krv iz pete novorođenčeta nedugo nakon rođenja (6). U Hrvatskoj se ovaj skrining ne provodi (4). Liječenje cistične fibroze vrlo je kompleksno, svakodnevno te zahtjeva pristup multidisciplinarnog tima. Vrlo je važno odmah nakon postavljanja dijagnoze krenuti s uvođenjem visokokalorijske prehrane, nadomjesnom primjenom enzima gušterače te vitamina topljivih u mastima kako bi se prevenirale komplikacije te poboljšala kvaliteta života oboljelog(1).

## **Svrha rada**

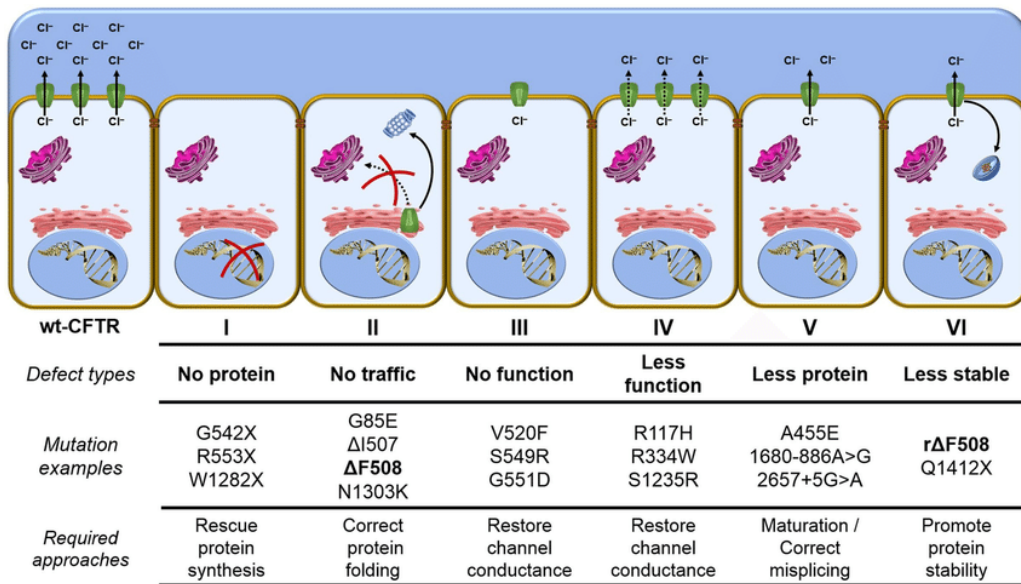
Svrha je diplomskog rada prikazati najnovije lijekove koji se koriste za uzročno liječenje cistične fibroze, tj. njihov mehanizam djelovanja te indikacije za njihovu primjenu. Također, pregledom literature, obrazložit ću zašto su baš ti lijekovi odobreni za liječenje oboljelih od CF.

## **Pregled literature na zadanu temu**

### **Mutacije CFTR gena**

Uzrok nastanku bolesti CF leži u mutaciji CFTR gena koji kodira CFTR protein, no zahvaljujući nastaloj mutaciji, funkcija CFTR proteina bitno je smanjena ili čak odsutna (9). Otkriveno je više od 2000 mutacija (6) navedenog gena i polimorfizama (3) te su one podijeljene u 6 klasa (1,5,6,9). Važno je naglasiti da svih 2000 mutacija ne uzrokuje CF, no najveći broj mutacija ipak je uzrok bolesti (9). Razlog klasificiranju mutacija duguje se tomu što različite mutacije ne ostavljaju iste posljedice na CFTR protein. Naime, mutacije djeluju na stvaranje strukture samog proteina, njegovu funkcionalnost te stabilnost na staničnoj membrani. Najveći broj mutacija pripada *missense*, tzv. pogrešnim mutacijama, no razlikujemo još i *frameshift* mutacije (pomak okvira čitanja), *nonsense*, tzv. besmislene mutacije, delecije, insercije te *splicing* (6). Klasa I mutacija, nazvana još i *nonsense*, tj. besmislena mutacija, CFTR gena karakterizirana je nemogućnošću stvaranja cjelovitog te funkcionalnog proteina. Razlog tomu je uvođenje prijevremenog STOP kodona te posljedično, prerani završetak prevođenja mRNA u CFTR protein. U II. klasi mutacija razlikujemo problem pravilnog smatanja proteina u svoj trodimenzionalan oblik (5). Kontrolni mehanizmi prepoznaju ovaj problem te dolazi do degradiranja proteina prije nego što on dosegne apikalnu stranu membrane (6). U klasi III, iako dolazi do stimulacije CFTR proteina putem cAMP-a i protein kinaze A, njegov je odgovor na navedenu radnju odsutan. Posljedično tomu, dolazi do poremećene provodnosti ionskog kanala te reduciranog prijenosa kloridnih iona. U klasi V održana je normalna struktura i prijenosna funkcija CFTR proteina, no problem se nalazi u njegovoj reduciranoj količini. I zadnja klasa je VI. u kojoj se stvara funkcionalni CFTR protein, no on je nestabilan te ima smanjeno poluvrijeme života (5). Važno je naglasiti da mutacije klasa I, II i III izazivaju nastanak teške kliničke slike u pacijenata (1), pogotovo uzimajući u obzir simptome dišnog i probavnog sustava (6) koji obuhvaćaju insuficijenciju pankreasa, bolesti jetre te nastanak CFRD (3). Za

razliku od njih, mutacije klasa IV, V i VI izazivaju blaže oblike bolesti te je funkcija gušterače relativno očuvana (1).



Slika 3: Klasifikacija CFTR mutacija

Najčešća mutacija naziva se F508del te spada u drugu klasu mutacija CFTR gena (1). Njezina je učestalost najveća kod stanovnika sjeverozapadne Europe i Sjeverne Amerike, tj pripadnika bijele rase (3). Mutacija nastaje zbog delecije fenilalanina na 508. poziciji peptidnog lanca (4). U navedenoj mutaciji postoji problem s procesiranjem te prijenosom CFTR proteina na apikalnu stranu epitelih stanica (1). Ostale su mutacije rjeđe te različito ovisne o posebitostima određenih populacijskih skupina (3). Nadalje, česte mutacije su one u kojima su pacijenti složeni heterozigoti, tj mutacija F508del nalazi se na jednom homolognom kromosomu, a druga mutacija na drugom kromosomu (4).



## **Uzročno liječenje CF**

CFTR gen otkriven je 1989. godine te je zaslužan za razumijevanje patofiziologije CF. Posljedično tomu, dolazi do razvijanja terapijskih supstanci koje korigiraju CFTR mutacije i uspostavljaju funkciju CFTR gena (9). Navedene supstance oralno su aktivne te se nazivaju malim molekulama ili modifikatorima CFTR-a budući da djeluju na osnovni genski defekt (1). Također, razvitak tih lijekova pospješilo je i otkriće kako CFTR mutacija djeluje na funkciju i strukturu CFTR proteina (9). Samo su četiri vrste lijeka završile treću fazu ispitivanja te se počele primjenjivati u kliničkom liječenju, a njihova su tvornička imena Trikafta (US) ili Kaftrio (Europa), Kalydeco, Orkambi i Symdeko. Važno je napomenuti da je pri razvitku i ispitivanju novih lijekova poseban naglasak stavljen na njihovu terapijsku korist kod dojenčadi i male djece. Naime, budući da se lijek krenuo primjenjivati kod djece odmah nakon postavljanja dijagnoze, tj. u njihovoj najranijoj životnoj dobi, na vrijeme se krenulo djelovati na poremećenu funkciju CFTR, što znači da bi korist terapije trebala biti dugoročna (10). Osim primjene malih molekula, razlikujemo još i gensku terapiju koja djeluje na osnovni defekt CFTR gena (11).

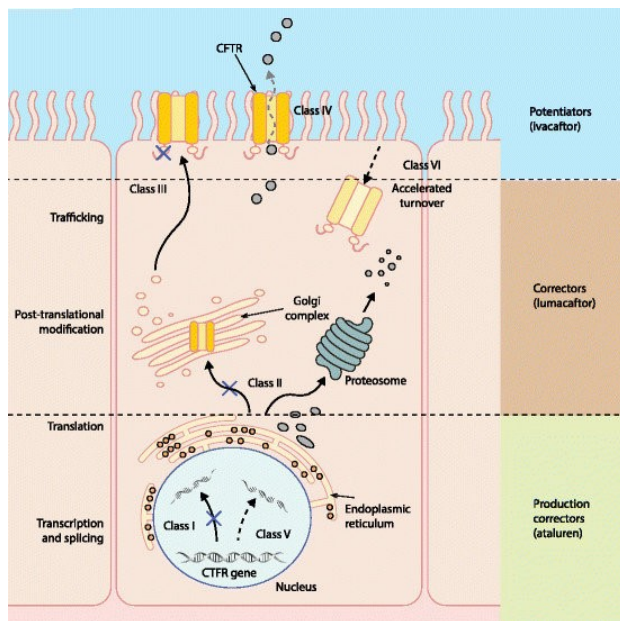
## **Genska terapija**

Genska je terapija idealna za liječenje monogenских bolesti, a prema tome i CF (9). Očituje se umetanjem funkcionalnog CFTR gena u epitelne stanice dišnog sustava bolesnika pri čemu će doći do stvaranja pravilnog CFTR proteina (12). Prednost ove metode očituje se u tome što nije specifična za određenu vrstu CFTR mutacije, nego djeluje na sve bolesnike (13). Također, budući da genska terapija djeluje na osnovni molekularni defekt, ako je započeta u najranijem stadiju bolesti, može prevenirati plućne manifestacije izazvane CF (14). Međutim, ova terapijska metoda nailazi na poteškoće u svojoj primjeni. Naime, ciljno mjesto djelovanja terapije je plućni epitel, no do njega je teško doprijeti (9). Razlog tomu je to što su obrambeni mehanizmi dišnih puteva efikasni u sprječavanju prodora patogenih mikroorganizama pa prema

tome sprječavaju i prolazak vektora (11). Također, tome pripomaže i debeli, gusti sekret značajan za CF (9). Razlikujemo dvije vrste vektora za unos gena u stanice, a nazivaju se virusnim te ne-virusnim vektorima (14). U skupinu virusnih vektora pripadaju adenovirusi, adeno-pridruženi virusi, sendai virusi te lentivirusi (12). Adenovirusi su teoretski odličan izbor za ulogu genskog vektora budući da pokazuju veliki tropizam prema plućima. Međutim, istraživanjima je utvrđeno da ne prenose gene adekvatno te se njihova uloga vektora odbacila. Također, pri njihovim višekratnim doziranjima dolazi do stvaranja imunskog odgovora (14). Skupini ne-virusnih vektora pripadaju liposomi te je njihova prednost u tome što ne potiču imunski odgovor. Međutim, u istraživanjima je otkriveno da nisu tkivno specifični te se njihova terapijska korist u liječenju CF odbacila (15). Iako se genska terapija za liječenje CF još ne primjenjuje, dosadašnjim studijama te razvitkom virusnih i ne-virusnih vektora postavljene su osnove za daljnja istraživanja uspješnosti navedene terapije te bi se ona mogla početi primjenjivati u budućnosti (18).

### **CFTR modulatori**

Skupini malih molekula, tzv. CFTR modulatora pripadaju 4 vrste lijekova, a oni se nazivaju korektori (ispravljačke molekule), potencijatori (pojačivači), *read-through agents* (supresori) (16) te amplifikatori (16,17). Njihova je zadaća djelovati na genski defekt i sukladno tome na sintezu i funkciju CFTR proteina (1). Određeni lijekovi djeluju specifično na određenu mutaciju CFTR gena (9) te je, sukladno tomu, važno poznavati genotip bolesnika na oba alela (1).



Slika 4: Klasifikacije CFTR mutacija te mehanizmi djelovanja CFTR modulatora: potencijatora (ivakaftor), korektora (lumakaftor) i *read-through* agensa (atalurena)

### Liječenje I. klase mutacija *read-through* agensima

*Nonsense* mutacija, klase I, pojavljuje se u oko 10 % pacijenata te nastaje zbog uvođenja preuranjenog stop kodona i posljedično, završetka prevođenja mRNA (19). Aminoglikozidi se mogu vezati za ribosome te izmjenjuju prepoznavanje preuranjenog stop kodona. Aminoglikozidni antibiotik gentamicin omogućava ribosomima da nastave proces translacije preko *nonsense* mutacija pri čemu dolazi do stvaranja CFTR proteina normalne strukture i funkcije (9). Međutim, primjena ovog lijeka ubrzo je postala limitirana budući da gentamicin djeluje nefrotoksično i ototoksično (9). Također, razlikujemo oralni ne-aminoglikozidni lijek po imenu ataluren (PTC-124).(19,20) Potonji lijek pokušao se primijeniti kod bolesnika koji su na jednom ili oba alela nositelji G542X mutacije (1). Također, mehanizam njegovog djelovanja očituje se u tome što omogućava ribosomima da prolaze pored stop kodona i nastavljaju translaciju mRNA u funkcionalni protein (20,21), po čemu je skupina ovih malih molekula i dobila ime *read-through* agensi (6). Prikaz mehanizma djelovanja nalazi se na Slici

4. Navedeni lijek, ataluren, pokazao se učinkovit u liječenju *nonsense* mutacija utječući na NPD(9). Međutim, u trećoj fazi kliničkog ispitivanja ataluren nije pokazao poboljšanje u povećanju FEV1 tijekom 48 tjedana korištenja te se korist u primjeni navedenog lijeka odbacila(19). Međutim, naknadnim analizama zaključilo se da su u navedenim studijama atalurena sudionici koristili inhalatorno tobramicin te se in-vitro istraživanjima otkrilo da možda postoji međudjelovanje između tobramicina i atalurena. Navedena teza može biti razlog smanjenog djelovanja atalurena (19,21). Posljedično tomu, provedena je studija u kojoj razlikujemo dvije skupine sudionika: bolesnike koji uzimaju tobramicin inhalatorno i one koji ne uzimaju navedeni aminoglikozid (21). U drugoj skupini bolesnika primijećeno je poboljšanje u FEV1(22) te je provedena daljnja studija u kojoj su sudjelovali samo bolesnici koji ne uzimaju tobramicin. Rezultati navedenog istraživanja govorili su u prilog koristi atalurena, a očituju se u poboljšanju FEV1 te smanjenju egzacerbacija plućnih bolesti. Međutim, rezultati se nisu pokazali statistički važnima te je daljnji razvoj atalurena kao potencijalnog lijeka prekinut (21).

### **Liječenje III. i IV. klase mutacija potencijatorima**

#### **Kalydeko**

CFTR modulatori skupine pojačivača male su molekule koje se koriste u liječenju bolesnika nositelja mutacija treće te četvrte klase (23). Lijek po imenu ivakaftor (VX-770) pripada skupini potencijatora te je otkriven putem skrininga visoke propusnosti(9,23) i unaprijeđen kako bi djelovao terapijski (6,24). Vjerojatni mehanizam njegovog djelovanja leži u direktnom ciljanju CFTR gena te otvaranju ionskih kanala (9). Sukladno tomu dolazi do provođenja kloridnih iona(6). Mehanizam djelovanja pojačivača prikazan je na Slici 4. Nadalje, navedeni lijek dovodi do povećanja mukocilijarne funkcije te održava funkciju pankreasa (25). Najčešća mutacija koja pripada trećoj klasi naziva se G551D, a očituje se smanjenim otvaranjem kloridnih kanala

(9,24). Navedena mutacija pojavljuje se u 4,4% pacijenata oboljelih od CF(24). Godine 2012. provedena je s multicentrična randomizirana, dvostruko slijepa studija u kojoj se ivakaftor primjenjivao na djeci (12 godina i više) i odraslima koji boluju od navedene mutacije na barem jednom alelu te se u trećoj fazi istraživanja primijetilo poboljšanje u FEV1, smanjenje egzacerbacija plućnih bolesti te povećanje tjelesne mase nakon 48 tjedana liječenja, za razliku od pojedinaca koji su primali placebo (9,24). Također, koncentracija klorida u znoju smanjila se ispod 60 mmol/L (9), tj. iznosila je 51,7 mmol/L. Nadalje, važno je napomenuti da su ozbiljnije nuspojave bile češće primijećene kod osoba koju su uzimale placebo za razliku od pacijenata koji su primjenjivali ivakaftor. Također, provedena je još jedna randomizirana studija u kojoj su sudionici bila djeca starosti od šest do jedanaest godina. Navedeni bolesnici također su nositelji mutacije G551D na barem jednom alelu. I u ovoj studiji pokazala se korist u primjeni ivakaftora (24). Naposljetku, iste 2012. godine, nakon provedenih istraživanja FDA i EMA odobravaju ivakaftor, tvorničkim imenom Kalydeco, za liječenje CF kod pacijenata koji imaju šest ili više godina te su nositelji barem jedne G551D mutacije (25). Nadalje, provedeno je istraživanje je li ivakaftor štetan kod djece. Navedenim studijama otkriveno je smanjenje koncentracije klorida u znoju te povećanje tjelesne mase kod ispitivane djece. Sukladno tome, 2019. je godine FDA odobrio primjenu Kalydeca kod bolesnika koji imaju jednu od 38 mutacija, starosti su minimalno 6 mjeseci (24), a 2020. je godine odobrena primjena Kalydeca kod dojenčadi s minimalno 4 mjeseca starosti, a koja imaju jednu od 97 mutacija na koje navedeni lijek može djelovati (26). Također, US FDA odobrio je primjenu Kalydeca za bolesnike nositelje IV. klase mutacije, odnosno R117H mutacije na barem jednom alelu, a koji su stariji od 12 godina (9). Tijekom provedenih istraživanja primijećene su određene nuspojave ivakaftora. Kod malog broja bolesnika primijećena je povišena vrijednost jetrenih enzima, a kod neke djece starosti do 12 godine pojavila se katarakta. Usprkos tome ivakaftor se i dalje

može koristiti kao terapija CF, a kod djece, koja ga uzimaju, treba biti redovno obavljen oftalmološki pregled (24).

Razlikujemo i druge pojačivače koji bi se mogli koristiti za liječenje CF, a jedan od njih naziva se deutivakaftor (VX-561). In vitro istraživanjima navedeni lijek pokazuje veću stabilnost od ivakaftora te bi se zbog toga mogao primjenjivati samo jednom na dan, a ivakaftor se uzima dva puta. U tijeku je druga faza istraživanja u kojoj se uspoređuje djelotvornost deutivakaftora i ivakaftora kod bolesnika koji su nositelji određenih 9 mutacija na barem jednom alelu (25). Također, postoje i drugi CFTR potencijatori (QBW-251 i GLPG1837) koji su u drugoj fazi istraživanja kod zdravih osoba te pacijenata koji boluju od CF s barem jednom mutacijom klase III-IV (9).

## **Liječenje mutacija II. klase**

### **Orkambi**

Najčešća je mutacija koja uzrokuje cističnu fibrozu F508del mutacija koja pripada drugoj skupini svih mutacija. Međutim, ova mutacija objedinjuje i značajke mutacija III. te VI. klase. Provedena je studija kod bolesnika koji su homozigoti za mutaciju F508del te se ispitalo kako novi lijek ivakaftor (VX-770) djeluje na *gating* aktivnost treće klase navedene mutacije. Dokazalo se da ivakaftor povećava CFTR *gating* aktivnost, tj. dovodi do otvaranja ionskih kanala te provodnosti kloridnih iona. Budući da, kao što je već rečeno, F508del mutacija kod homozigota primarno pripada drugoj klasi mutacija te je osnovni poremećaj u procesu pravilnog smatanja proteina, monoterapija ivakaftorom ne pokazuje značajan uspjeh u poboljšanju plućne funkcije ili smanjenju koncentracije klorida u znoju. Sukladno rečenom, kod navedene skupine bolesnika potrebno je primijeniti lijek koji će djelovati na problem uzrokovan drugom klasom mutacija, a to je stabilizacija procesiranja CFTR proteina u ER (9). Skupina lijekova koji djeluju

na potonje te povećavaju količinu CFTR proteina na površini stanice nazivaju se korektori(27). Lumakaftor (VX-809) lijek je koji spada u navedenu skupinu korektora te djeluje na poboljšanje smatanja proteina i prijenosa kloridnih iona (28). Mehanizam djelovanja korektora prikazan je na Slici 4. In vitro istraživanja pokazala su uspješnim zajedničku primjenu lumakaftora s ivakaftorom, naime pomoću lumakaftora CFTR protein doseže staničnu membranu, a otvaranje ionskih kanala duguje se primjeni ivakaftora. U drugoj fazi istraživanja monoterapije lumakaftorom pokazalo se značajno poboljšanje u koncentraciji klorida u znoju te je sukladno tomu, slijedila treća faza istraživanja (9). Provedena je treća faza randomizirane, dvostruko-slijepa studije u kojoj se primijenila dvojna terapija ivakaftorom i lumakaftorom kod homozigotnih pacijenata nositelja mutacije F808del starosti 12 ili više godina. Dokazano je povećanje FEV1, smanjenje egzacerbacija bolesti dišnog sustava i povećanje BMI (29) te su 2015. godine FDA i EMA odobrili dvojnu terapiju ivakaftorom i lumakaftorom za pacijente koji imaju 12 ili više godina te su homozigoti za F508del mutaciju, a tvorničko ime navedenog lijeka naziva se Orkambi (25). Nadalje, 2016. je godina FDA odobrio primjenu Orkambija kod bolesne djece starosti od šest do jedanaest godina, a 2018. godine kod djece starosti od dvije do pet godina. Navedeni bolesnici moraju biti homozigotni nositelji F508del mutacije. Nadalje, u tijeku je treća faza istraživanja kako Orkambi djeluje na djecu starosti između 12 i 24 mjeseca(30). Malim studijama otkriveno je da ne postoji korist u primjeni Orkambija kod pacijenata heterozigota za F508del mutaciju (24).

### **Symdeko**

Symdeko tvorničko je ime lijeka koji se sastoji od dvije supstance: potencijatora ivakaftora i korektora tezakaftora. Budući da je uloga korektora pravilno smatanje proteina u njegovu strukturu te prijenos do plazmatske membrane, a potencijatora otvaranje ionskih kanala i protok iona, ovaj lijek može se koristiti kod bolesnika nositelja mutacije F508del (31). Za razliku od

lijeka Orkambi koji se primjenjuje samo kod bolesnika koji su homozigoti za navedenu mutaciju, Symdeko bi mogli koristiti i heterozigoti za navedenu mutaciju s rezidualnom aktivnošću CFTR, ali i bolesnici homozigoti za F508del mutaciju. Kako bi se navedeno potvrdilo ili isključilo, provedene su dvije velike studije u kojoj se ispitivala korist tezakaftora-ivakaftora kod navedene populacije bolesnika (32). Prvo randomizirano, dvostruko-slijepo istraživanje nazvano je *EVOLVE* te uključuje pacijente homozigote za F508del mutaciju, a koji su starosti od 12 i više godina(24,32) te imaju blago ili umjereno razvijenu plućnu bolest. Prva skupina bolesnika uzimala je tezakaftor i ivakaftor, a druga placebo u trajanju od 24 tjedana. Istraživanjem je otkriveno blago poboljšanje u FEV1 i kvaliteti života te smanjenje egzacerbacija plućne bolesti i povećan BMI kod prve skupine bolesnika za razliku od druge skupine koja je koristila placebo (24). Drugo istraživanje nazvano je *EXPAND* u kojoj su također sudjelovati bolesnici starosti od 12 i više godina, no navedena skupina ispitanika su heterozigoti za F508del mutaciju s rezidualnom aktivnošću (32). Jedna skupina ispitanika uzimala je tezakaftor + ivakaftor, druga monoterapiju ivakaftorom, a treća placebo. Korist uzimanja dvojne terapije bila je veća od monoterapije ivakaftorom i placeba, što se očituje u poboljšanju FEV1 i kvalitete života (24). Naime, dvojna terapija tezakaftorom i ivakaftorom pod nazivom Symdeko odobrili su 2018. godine FDA i EMA (33). Zaključno, tezakaftor + ivakaftor smiju koristiti osobe oboljele od CF starosti od 6 godina i više koji su homozigoti za mutaciju F508del ili su nositelji barem jedne od 153 odobrene mutacije bez obzira na mutaciju na drugom alelu (33).

### **Trikafta**

Trikafta tvorničko je ime trojne terapije koja se sastoji od lijekova eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora (34). Tvorničko je ime navedenog lijeka u Europi registrirano pod imenom Kaftrio(35). Trikafta je lijek koji se koristi za liječenje pacijenata oboljelih od CF koji imaju



barem jednu F508del mutaciju (24). Budući da navedena mutacija pripada drugoj klasifikaciji, ali sadrži i značajke mutacija treće i šeste klasifikacije, za njezino liječenje nije dostatna primjena samo jednog lijeka (9). Kao što je već rečeno, za bolesnike nositelje mutacije F508del razvijena su i odobrena već dva lijeka, no ni jedan od njih ne pokazuje potpunu efikasnost u liječenju F508del mutacija na barem jednom alelu. Također, korist u primjeni Orkambija i Symdeka nije vidljiva niti kod mutacija s minimalnom funkcijom (36,37). Naime, mutacije s minimalnom funkcijom očituju se u tome što ne dovode do stvaranja CFTR proteina ili dolazi do stvaranja navedenog proteina, ali njegova funkcija ne korigira se pomoću liječenja ivakaftorom, tezakaftorom ili njihovom kombinacijom (36). Upravo zbog toga razvijena je nova generacija korektora: VX-659 i VX-445 (eleksakaftor) kojima se mehanizam djelovanja razlikuje od tezakaftora i lumakaftora (37). Eleksakaftor je, poput drugih CFTR modulatora, otkriven visokopropusnim skenerom. Nadalje, otkriveno je da kombinacija tezakaftora, ivakaftora i eleksakaftora kod bolesnika heterozigota za F508del mutaciju povećava prijenos kloridnih iona u epitelnim stanicama bronha na vrijednosti koje iznose približno 50% normale, a još veći prijenos primijećen je kod homozigota za navedenu mutaciju (24). Važno je napomenuti da nema međudjelovanja između tezakaftora, eleksakaftora i ivakaftora, što znači da se navedeni lijekovi mogu primjenjivati zajedno (38). Od 2017. do 2019. je godine provedeno istraživanje kojim se ispitivala korist navedene trojne terapije kod dvije skupine bolesnika: homozigota te heterozigota za mutaciju F508del (24,39). U prvoj fazi istraživanja ispitivala se farmakokinetika trojne terapije, a sudjelovali su bolesnici starosti od 18 godina i više koji su homozigoti za mutaciju F508del te oni koji su nositelji mutacije F508del i mutacije s minimalnom funkcijom (40). Druga je faza istraživanja randomizirana, dvostruko slijepa te se sastoji od dva djela. U prvom djelu ispitivala se djelotvornost trojne terapije naspram placeba kod 65 bolesnika koji su heterozigoti za mutaciju F508del (38). Naime, na jednom alelu se nalazi navedena mutacija, a na drugome CFTR mutacija s minimalnom funkcijom (41). Drugi

dio ispitivanja provodio se na 28 bolesnika koji su homozigoti za mutaciju F508del (38). Uspoređivala se učinkovitost trojne terapije i dvojne terapije ivakaftorom + tezakaftorom. U obje studije potvrđena je veća korist pri primjeni trojne terapije eleksakaftorom, ivakaftorom i tezakaftorom (38,41). Naime, primijećeno je poboljšanje u FEV1 te redukcija koncentracije kloridnih iona u znoju (38). U 2019. je godini provedena treća te konačna faza ispitivanja korisnosti trojne terapije (24). Navedeno je istraživanje randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo te se provelo na 44 mjesta u 4 različite države, a provodilo se na bolesnicima starosti od 12 godine i više koji su homozigoti za mutaciju F508del te ih je sudjelovalo 107(42). Naime, prvo su svi sudionici ovog ispitivanja uzimali dvojnu terapiju tezakaftorom-ivakaftorom u trajanju od 4 tjedna, a zatim su sudionici podijeljeni u dvije skupine. Prvoj grupi je dodan lijek elaksakaftor, a drugoj placebo uz nastavak primjene dvojne terapije. Za razliku od grupe koja je uzimala samo dvojnu terapiju, kod druge skupine bolesnika, one s primjenom trojne terapije, dolazi do veće redukcije koncentracije klorida u znoju i respiratornih simptoma te veće poboljšanje u FEV1 (24). U drugome istraživanju ispitanici su bili heterozigoti za navedenu mutaciju te na drugom alelu sadrže mutaciju u kojoj nema proizvodnje CFTR proteina ili protein postoji (43), ali nema učinka pri liječenju Symdekom ili Kalydekom. U ovom istraživanju sudjelovalo je 103 bolesnika starosti od minimalno 12 godina (24). Jedna je grupa ispitanika primala trojnu terapiju, a druga placebo u trajanju od 24 tjedana (43). Nadalje, ovom se studijom došlo do zaključka da trojna terapija, za razliku od placeba, dovodi do poboljšanja u FEV1, smanjenja koncentracije klorida u znoju i plućnih egzacerbacija. Također, dolazi do redukcije simptoma dišnog sustava. Tijekom provedenih istraživanja primijećeno je da bolesnici dobro podnose terapiju Trikaftom. Usprkos tomu, došlo je do pojave blažih nuspojava, kao što su abdominalna bol, dijareja te osip (24), no tijekom trajanja istraživanja dolazi do remisije istih (36). Vjeruje se da je pojava osipa češća kod žena koje su na terapiji oralnim hormonskim kontraceptivima (37). Nakon završetka provedenih studija, 2019. su

godine EMA I FDA odobrili korištenje Trikafte (24). Zaključno, Trikafta se može primjenjivati kod bolesnika starosti minimalno 12 godina koji su nositelji barem jedne kopije F508del ili neke od 177 drugih prihvaćenih mutacija (34).

Također, provedena je studija na oboljeloj djeci starosti od 6 do 11 godina koja su homozigoti za mutaciju F508del ili heterozigoti, naime nositelji su navedene mutacije na jednom alelu, a mutacije s minimalnom funkcijom na drugom alelu. U navedenom istraživanju došlo je do smanjenja koncentracije kloridnih iona u znoju, poboljšanja u FEV1 te povećanje BMI kod djece koja su primala trojnu terapiju (38). Važno je istaknuti da će FDA razmotriti proširenje primjene Trikafte na djecu starosti od 6 do 11 godina koja su nositelji barem jedne kopije F508del mutacije te će odluku iznijeti do 8. lipnja 2021. godine (44).

Nadalje, u tijeku su istraživanja koja ispituju učinak Trikafte kod djece starosti od dvije do pet godina (34).

### **VX-659-Tezakaftor-Ivakaftor**

Također, novoj generaciji korektora pripada VX-659 koji ima drugačiji mehanizam djelovanja od tezakaftora i lumakaftora. Poput eleksakaftora, i VX-659 u kombinaciji s tezakaftorom, u in vitro ispitivanjima, povećava koncentraciju CFTR proteina na staničnoj površini (36). Navedeno je dokazano kod bolesnika koji su homozigoti za mutaciju F508del ili heterozigoti, naime na jednom su alelu nositelji mutacije F508del, a na drugom mutacije s minimalnom funkcijom (45). Usporedno s istraživanjima učinaka Trikafte provedene su studije u kojima se ispitivala efikasnost trojne terapije VX-659-tezakaftor-ivakaftor (36). U prvoj fazi istraživanja dokazala se sigurnost trojne terapije na zdravim dobrovoljcima. Zatim se provela druga faza randomiziranog istraživanja na bolesnicima koji su homozigoti i heterozigoti za mutaciju F508del (45). Bolesnici koji su homozigoti za mutaciju F508del bili su podijeljeni u dvije

skupine. Prva grupa ispitanika primala je navedenu trojnu terapiju, a druga je skupina primjenjivala samo dvojni terapiju tezakaftorom i ivakaftorom. Bolesnici koji su nositelji mutacije s minimalnom funkcijom i F508del mutacije primjenjivali su trojnu terapiju ili placebo. Rezultati istraživanja bili su obećavajući, tj. pokazali su poboljšanje u FEV1 te smanjenje koncentracije klorida u znoju kod bolesnika koji su primali trojnu terapiju. Naime, kao što je već rečeno, isti su rezultati dobiveni kod primjene trojne terapije Trikaftom (36). Sljedeće se istraživanje očituje trećom fazom koja je randomizirana i dvostruko slijepa, a provodi se na bolesnicima starosti od 12 godina i više koji su nositelji istih mutacija kao u drugoj fazi istraživanja. Naime, i kod navedene se populacije dokazala korist pri uzimanju trojne terapije, što se očituje u poboljšanju FEV1 te u smanjenju egzacerbacija plućne funkcije(36,46). Naime, navedena trojna terapija ipak nije u kliničkoj primjeni (47).

## Rasprava

Iako je defekt CFTR gena otkriven 1989. godine, terapija CF dugo se temeljila na liječenju simptoma te sprječavanju komplikacija bolesti. Brojna provedena klinička istraživanja te razvitak medicine dovode do otkrića lijekova koji mogu djelovati na osnovni genski defekt (9). U kliničkoj su primjeni 4 lijeka, a njihova su tvornička imena: Kalydeco, Orkambi, Symdeko i Trikafta. Kalydeco (potencijator ivakaftor) prvi je odobren lijek za CF te je, kod pacijenata koji ga primjenjuju, vidljiva dugoročna korist (25). Navedenu tvrdnju potkrjepljuje činjenica da je kod navedenih pacijenata vidljivo smanjenje koncentracije kloridnih iona u znoju do čak normalne vrijednosti. Također, primijećeno je smanjeno pojavljivanje egzacerbacija plućnih bolesti, reducirane su infekcije *Pseudomonas aeruginosom* i smanjeno je propadanje plućne funkcije (24,25). Nadalje, pacijenti ne gube na tjelesnoj kilaži, a kvaliteta života im je očuvana. Zahvaljujući otkriću ivakaftora kao učinkovite terapije, postavljen je put za daljnja istraživanja i razvitak novih CFTR modulatora (37). U istraživanju s tvorovima, kojima se aplicirao ivakaftor intrauterino i postnatalno, primijećen je smanjeni razvoj kliničkih manifestacija bolesti na više organa te to potvrđuje činjenicu da bi se primjenom lijeka odmah nakon postavljanja dijagnoze mogle spriječiti određene kliničke ekspresije bolesti (25). Također, vjeruje se da se pojačivači mogu koristiti kao dodatna terapija u onih bolesnika koji su nositelji mutacija prve i druge klase, a kod kojih je sinteza CFTR proteina te njegov prijenos do plazmatske membrane očuvan, uz nefunkcionalno otvaranje kloridnih kanala (22). U tijeku su daljnja istraživanja kako dvojna terapija ivakaftorom te alternativnim Vertex correctorom (VX-661) djeluje na pacijente koji su heterozigoti za F508del mutaciju (9). Orkambi (dvojna terapija korektorom lumakaftorom i potencijatorom ivakaftorom) odobren je 2015. godine od strane FDA i EMA-e za liječenje bolesnika koji su homozigotni nositelji F508del mutacije, tj. navedena se mutacija nalazi na oba alela (22). Budući da je navedena mutacija najčešći uzrok CF te da su najviše bolesnika nositelji upravo te mutacije, otkriće Orkambija veliko je

postignuće u medicini (36). Iako se navedeni lijek može primjenjivati kod pacijenata starosti 2 godine i više, za djecu starosti između 6 i 11 godina preporučuje se primjena dvojne terapije tezakaftorom-ivakaftorom. Naime, razlog navedenoj tvrdnji očituje se u tome što potonja dvojna terapija pokazuje manja međudjelovanja s drugim lijekovima, manju učestalost nuspojava, te veće poboljšanje u FEV1. Međutim, pacijenti starosti od 6 do 11 godina kod kojih nisu primijećene navedene štetnosti, mogu koristiti Orkambi do dvanaeste godine, a tada navedenu terapiju moraju zamijeniti s Tricaftom (24). Symdeko je lijek koji u sebi sadrži kombinaciju tezakaftora i ivakaftora. Iako navedeni lijek smiju uzimati pacijenti s minimalno 6 godina, kao što je već rečeno, za pacijente koji su životne dobi od 12 ili više godina preporučuje se uzimanje trojne terapije eleksakaftorom-tezakaftorom-ivakaftorom budući da navedena terapija pokazuje bolje poboljšanje u FEV1 te veću redukciju simptoma (24). Potonja terapija naziva se Trikafta ili Kaftrio (35) te je 2019. godine odobrena za liječenje CF nakon vrlo uspješne treće faze kliničkih ispitivanja (24). Naime, iako je istraživanje trajalo samo 4 tjedna, primijećeno je poboljšanje u BMI-u te dobitak na tjelesnoj težini kod bolesnika homozigota za mutaciju F508del koji su koristili navedenu trojnu terapiju, za razliku od grupe ispitanika koja je primjenjivala samo tezakaftor i ivakaftor. Nadalje, prilikom primjene Trikafte dolazi do smanjenja egzacerbacija plućnih bolesti. Ova otkrića vrlo su važna budući da su BMI i tjelesna težina nezavisni faktori preživljavanja kod bolesnika oboljelih od CF te su povezani s poboljšanjem funkcije pluća. Također, plućne su egzacerbacije najčešći uzrok smrti kod oboljelih te dovode do smanjene plućne funkcije, a ovim istraživanjem otkrivena je njihova redukcija (42). Nadalje, otkriće Trikafte veliki je korak u medicini budući da se njezin učinak očituje u 90% oboljelih, tj. toliki veliki udio čine bolesnici koji su nositelji barem jedne F508del mutacije (40). Budući da je Trikafta relativno novi lijek na tržištu, još uvijek nisu upoznate sve nuspojave njegovog korištenja. Naime, prijavljeno je prisustvo boli u testisima nekoliko dana nakon njegovog uzimanja te pojava bilijarnih kolika četiri tjedna nakon uzimanja navedenog

lijeka. Naime, nakon kolecistektomije pacijenti su nastavili s uzimanjem terapije. Također, vjeruje se da bi trojna terapija mogla štetno djelovati u kombinaciji s azitromicinom. Usprkos navedenim nuspojavama, uzimanje trojne terapije pokazuje korist u liječenju bolesnika s CF. Navedeno potvrđuje činjenica da je veća učestalost trudnoća kod bolesnica što se može zahvaliti boljom funkcijom pluća, prehranom te poboljšanju pH cervikalne sluzi. Naime, u tijeku su daljnja istraživanja kako trojna terapija utječe na ostale organe bolesnika (38). Vjeruje se da će primjena trojne terapije odmah nakon postavljanja dijagnoze dovesti do redukcije razvitka multiorganskog oštećenja kao i dugoročnih posljedica te da će navedena terapija pokazivati korist i pri liječenju bolesnika koji nisu nositelji F508del varijante mutacija. Navedenoj populaciji pripada 10% svih oboljelih od CF (40). Zaključuje se da dvojna terapija tezakaftorom i ivakaftorom te trojna terapija eleksakaftorom, tezakaftorom i ivakaftorom pokazuju bolji učinak kod liječenja pacijenata homozigota za mutaciju F508del od terapije lumakaftorom i ivakaftorom (37).

Terapija CF pomoću CFTR modulatora uvelike je promijenila liječenje nabolje te pozitivno utječe na kvalitetu života oboljelih, a vjeruje se da će dovesti i do produženja životnog vijeka. Također, vjeruje se da će u sljedećih pet godina razvoj terapije za CF toliko napredovati da će biti primjenjiva za sve oboljele, nevezano za koju su mutaciju nositelji (38). Također, pozitivna je osobina korištenja CFTR modulatora to što smanjuju primjenu drugih lijekova koji djeluju na simptome i komplikacije bolesti budući da su oni ti koji reduciraju iste. Posljedično, oboljele osobe manje vremena provode u bolnicama, a više pažnje mogu posvetiti privatnom, tj. društvenom životu (40). Najveća korist u liječenju pomoću CFTR modulatora očitovat će se kada će se njihovom primjenom moći spriječiti i sam početak nastanka bolesti. Naime, in vitro genetskim testiranjem otkrilo bi se koju vrstu mutacije ima dijete te se unijela određena terapija(38).

Također, važno je napomenuti da postoje razlike u primjeni novih lijekova kod različitih zemalja. Nadalje, novi lijekovi vrlo su skupi te ih nerazvijene države i one sa smanjenom financijskom potkovanošću ne mogu priuštiti (11).

U tijeku su brojna istraživanja učinkovitosti drugih lijekova koji bi se mogli koristiti kao potencijalna terapija genskog defekta CF. U drugoj fazi istraživanja nalaze se četiri CFTR modulatora, tj. dva potencijatora i dva korektora, kao i jedan lijek za liječenje *nonsense* mutacija CFTR gena. U prvoj fazi istraživanja nalaze se jedan pojačivač i jedan potencijalan vektor koji bi prenio ispravan redosljed kodirane mRNA do pluća. Navedeni lijek unosio bi se inhalatornim putem. Naime, ovim otkrićem i genska bi se terapija napokon mogla početi primjenjivati u kliničkoj praksi. U pretkliničkoj fazi istraživanja nalaze se lijekovi koji bi se mogli koristiti za liječenje *nonsense* mutacija, *splicing* mutacija te kao genska terapija (48).

Četiri odobrena lijeka za uzročno liječenje CF odobreni su u Europi, kao i u Republici Hrvatskoj, centraliziranim postupkom, no još uvijek nisu stavljeni na listu HZZO-a (49).



## **Zaključak**

Od otkrića bolesti cistične fibroze do danas medicina je jako napredovala. Naime, brojna pretklinička i klinička istraživanja dovela su do otkrića lijekova koji mogu djelovati na genski defekt bolesti, tj. njezin uzrok. Četiri su takva odobrena lijeka koja se koriste u kliničkoj primjeni: Kalydeco, Orkambi, Symdeko i Trikafta.

## **Sažetak**

Cistična fibroza nasljedna je te rijetka bolest koja se očituje skraćenim životnim vijekom. Nasljeđuje se autosomno-recesivnim putem, a nastaje kao posljedica mutacije CFTR gena koji kodira CFTR protein. Dosad je otkriveno više od 2000 mutacija navedenog gena te su one svrstane u 6 klasa. Liječenje CF dugo se osnivalo samo na liječenju simptoma te prevenciji komplikacija bolesti. U današnje vrijeme očekivano trajanje života oboljelih, zahvaljujući razvijenim medicinskim intervencijama, iznosi oko 50 godina. U prilog navedenom govori i činjenica da su razvijeni lijekovi koji djeluju na uzrok same bolesti. Razlikujemo četiri takva lijeka koji su već odobreni te se primjenjuju na bolesnicima u određenim zemljama, a uzimaju se u obliku tableta. Prvi je odobren lijek Kalydeco, tj. ivakaftor koji se koristi kod bolesnika koji su nositelji jedne od 97 odobrenih mutacija. Razlikujemo lijek Orkambi, tj. kombinaciju ivakaftora i lumakaftora koji se primjenjuje kod bolesnika koji su nositelji dvije kopije F508del mutacije. Sljedeći je lijek Symdeko, kombinacija ivakaftora i tezakaftora koji uzimaju bolesnici homozigoti za mutaciju F508del ili su nositelji barem jedne od 153 odobrenih mutacija. Zadnji odobreni lijek trojna je kombinacija eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora koja se naziva Trikafta. Navedena se terapija primjenjuje kod bolesnika koji su nositelji barem jedne kopije F508del mutacije ili jedne od 177 drugih odobrenih mutacija.

**Ključne riječi:** cistična fibroza, potencijator, korektor, Kalydeko, Orkambi, Symdeko, Trikafta

## **Summary**

Cystic fibrosis is a rare hereditary disease that is characterized by a shortened lifespan. It is inherited by the autosomal recessive way and results from a mutation in the CFTR gene encoding the CFTR protein. More than 2000 mutations of this gene have been detected and they have been classified into 6 classes. For a long time, the treatment of CF was based only on the treatment of symptoms and the prevention of complications of the disease. Nowadays, the life expectancy of patients, thanks to developed medical interventions, is about 50 years. This is supported by the fact that drugs have been developed that act on the cause of the disease itself. We distinguish four such drugs that are already approved and are administered to patients in certain countries, and are taken in tablet form. The first approved drug is ivacaftor Kalydeco and it is used in patients who are carrying at least one of 97 approved mutations. The drug Orkambi, the combination of ivacaftor and lumacaftor used in patients who are carriers of two copies of the F508del mutation. Next is Symdeko which is a combination of ivacaftor and tezacaftor taken by patients homozygotes for the F508del mutation or are carrying at least one of 153 approved mutations. The last approved drug is a triple combination of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor called Trikafta. This therapy is used in patients who are carriers of at least one copy of the F508del mutation or one of 177 other approved mutations.

**Key words:** cystic fibrosis, potentator, corrector, Kalydeco, Orkambi, Symdeko, Trikafta

## Literatura

1. Banac S. Cistična fibroza: pomak prema uzročnom liječenju? *Medicus*. 2018; 27: 101-106.
2. Tješić- Drinković Do, Tješić Drinković Du. Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi. *Paediatr Croat*. 2015; 59: 74-80.
3. Tješić Drinković Do, Tješić Drinković Du, Kelešić J, Votava- Raić A. Cistična fibroza varijabilnost kliničke slike. *Pedijatrija danas*. 2008; 4 (1): 23- 32.
4. Mardešić D, Tješić- Drinković Do. (2016.) Bolesti dišnih organa: Cistična fibroza. U: Mardešić D. i suradnici. *Pedijatrija*. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga, str. 706- 802.
5. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2009; 373: 1891-904.
6. Elborn JS. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2016; 388: 2519-31.
7. Tješić - Drinković Do, Tješić- Drinković Du. Cystic fibrosis. *Medical Sciences*. 2015; 41: 65-75.
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, i sur. Diagnosis of Cystic Fibrosis. Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 18S: S4-15.
9. Carter SC, McKone EF. Pharmacogenetics of cystic fibrosis treatment. *Pharmacogenomic*. 2016; 17(13):1453-63.
10. Wainwright CE. New therapies for people with CF in the CFTR modulator world. *J Cyst Fibros*. 2020; 19(5): 669-670.
11. Flotte TR, Laube BL. Gene Therapy in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2001; 120(3): 124S-131S
12. Burney TJ, Davies JC. Gene therapy for the treatment of cystic fibrosis. *Appl Clin Genet* [Internet]. 29.5.2012. [citirano 23.5.2021.]; 2012; 5: 29-36. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681190/>

13. Cystic Fibrosis Foundation.org [Internet]. Gene Therapy For Cystic Fibrosis [citirano: 23.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Research/Research-Into-the-Disease/Restore-CFTR-Function/Gene-Therapy-for-Cystic-Fibrosis/>
14. Griesenbach U, Pytel KM, Alton E. Cystic Fibrosis Gene Therapy in the UK and Elsewhere. Human Gene Therapy [Internet]. 14.2015. [citirano: 23.5.2021.]; 2015; 26: 266-275. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838137/>
15. Lee TW, Matthews DA, Blair GE. Novel molecular approaches to cystic fibrosis gene therapy. Biochem J [Internet]. 22.5.2005. [citirano: 23.5.2021.]; 2005; 387(1): 1-15. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1134927/>
16. Brodlić M, Haq IJ, Roberts K, Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. Genome Med. 2015; 7:101
17. Frontiersin.org [Internet]. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine [ažurirano: 21.2.2020.; citirano: 23.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full>
18. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2016; 4: 662-74
19. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, i sur. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2014; 2(7): 539-547.
20. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, i sur. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. Eur Respi J. 2011; 38(1): 59-69.

21. Zainal Abidin N, Haq IJ, Gardner AI, Brodli M. Ataluren in cystic fibrosis: development, clinical studies and where are we now? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017; 18(13): 1363-1371.
22. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front. Pharmacol.* [Internet]. 6.9.2016. [citirano: 24.5.2021.]; 2016; 7:275. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656143/>
23. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 127: 58-65.
24. Simon RH. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. U: UpToDate, Mallory GB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citirano: 24.5.2021.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators?search=cystic%20fibrosis%20treatment%20with%20cftr%20modulators&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators?search=cystic%20fibrosis%20treatment%20with%20cftr%20modulators&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
25. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front. Pharmacol.* [Internet]. 21.2.2020. [citirano: 24.5.2021.]; 2020; 10:1662. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full>
26. Cystic Fibrosis Foundation.org [Internet]. FDA Approves Kalydeco for Infants as Young as 4 Month. [ažurirano:25.2.2020.; citirano:24.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/News/News-Archive/2020/FDA-Approves-Kalydeco-for-Infants-as-Young-as-4-Months/>
27. Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(7-8): 1065-75.

28. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. P T. 2014; 39(7): 500-11.
29. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, i sur. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015; 373: 220-31.
30. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi). [citirano: 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/86/Lumacaftor-ivacaftor-Orkambi->
31. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. Tezacaftor + Ivacaftor (Symdeki). [citirano: 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/88/Tezacaftor-ivacaftor-Symdeko>
32. Lommatzsch ST, Taylor-Cousar JL. The combination of tezacaftor and ivacaftor in the treatment of patients with cystic fibrosis: clinical evidence and future prospects in cystic fibrosis therapy. Ther Adv Respir Dis. 2019; 13: 1-13.
33. Clinical Trials Arena. com [Internet]. Symdeko (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) for the Treatment of Cystic Fibrosis. [citirano: 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/symdeko-tezacaftor-ivacaftor-ivacaftor-treatment-cystic-fibrosis/>
34. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta). [citirano: 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10150/Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-Trikafta>
35. Ema Europa. eu [Internet]. Kaftrio. [ažurirano: 25.5.2021.; citirano: 25.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>

36. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, i sur. Clinical development of triple combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ Open Res [Internet]. 17.6.2019. [citirano:27.5.2021.]; 2019; 5(2): 00082-2019. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6571452/>
37. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci [Internet]. 16.8.2020. [citirano: 25.5.2021.]; 2020; 21(16): 5882. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824306/>
38. Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: highly effective CFTR modulation for the majority of people with cystic fibrosis. 2020; 17: 1-13
39. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. Phase ½ study of VX-445 combination drug in healthy adults and then in people with cystic fibrosis (VX-445-001). [citirano: 26.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Trials/Finder/details/492/Phase-1-2-study-of-VX-445-combination-drug-in-healthy-adults-and-then-in-people-with-cystic-fibrosis>
40. Avallone G. Is Triple Combination CFTR Modulator Therapy Effective in Improving the Quality of Life of Patients with Cystic Fibrosis Who Have One Phe508del Allele?. PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship [Internet]. 2020. [citirano: 26.5.2021.]; 2020; 519: 1-13. Dostupno na: [https://digitalcommons.pcom.edu/pa\\_systematic\\_reviews/519/](https://digitalcommons.pcom.edu/pa_systematic_reviews/519/)
41. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. Drugs [Internet]. 29.11.2019. [citirano: 26.5.2021.]; 2019; 79(18): 2001-2007. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784874/>
42. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, i sur. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous



for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019; 394(10212): 1940-1948.

43. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, i sur. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med [Internet]. 7.11.2019. [citirano: 27.5.2021.]; 2019; 381(19): 1809-1819. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>

44. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. FDA Accepts Vertex Application for Expansion of Trikafta to Include Children ages 6-11. [citirano: 27.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/News/News-Archive/2021/FDA-Accepts-Vertex-Application-for-Expansion-of-Trikafta-to-Include-Children-ages-6-11/>

45. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, i sur. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Eng J Med [Internet]. 25.10.2018. [citirano: 27.5.2021.]; 2018; 379(17): 1599-1611. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1807119>

46. Investors. vrtx. com [Internet]. Two Phase 3 Studies of the Triple Combination of VX-659, Tezacaftor and Ivacaftor Met Primary Endpoint of Improvement in Lung Function (ppFEV1) in People with Cystic Fibrosis. [ažurirano: 27.11.2018.; citirano: 27.5.2021.]. Dostupno na: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/two-phase-3-studies-triple-combination-vx-659-tezacaftor-and>

47. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. VX-659 + tezacaftor + ivacaftor. [citirano: 27.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10153/VX-659-tezacaftor-ivacaftor>

48. Cystic Fibrosis Foundation. org [Internet]. Drug Development Pipeline. [citirano: 27.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/trials/pipeline>

49. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. hr [Internet]. Objavljene liste lijekova. [citirano: 29.5.2021.]. Dostupno na: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

## **Životopis**

Tena Španić rođena je 27.11.1996. godine u Zagrebu, a osnovnu te srednju školu završila je u Sesvetama. U srpnju 2015. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tena Španić sudjelovala je u projektu Bolnica za medvjediće te je 2020. i 2021. godine volontirala u Info COVID centru te radila, u sklopu projekta Studenti cjepitelji, kao administrator za vrijeme masovnih cijepljenja protiv COVID- 19 bolesti.