

Муковисцидоза бъдеще

Д-р Марлийн Моенс

Revalidatiecentrum voor kinderen en jongeren,
respiratoire afdeling

UZ Gasthuisberg, мукотим Льовен



Патофизиологична каскада

Лечение

Аномален ген



Аномален CFTR



Абнормно движение през
клетката на натрий
хлор и вода



Абнормен гъст
и сух мукус

Обструкция
На бронхите

задебелен мукус

ПОРОЧЕН КРЪГ

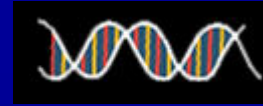
Инфекция

Освобождаване на
протеази и ДНК

Възпаление

Прогресивно разрушаване
на белодробната тъкан

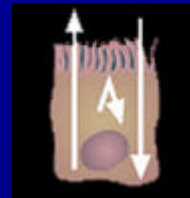
Дихателна недостатъчност



Подмяна на гена



Подмяна на белтъка
Лечение на начина на
разчитане на гена



Модулатори на йонните канали
Възстановяване на течността
на повърхността на ДП



Муколитици

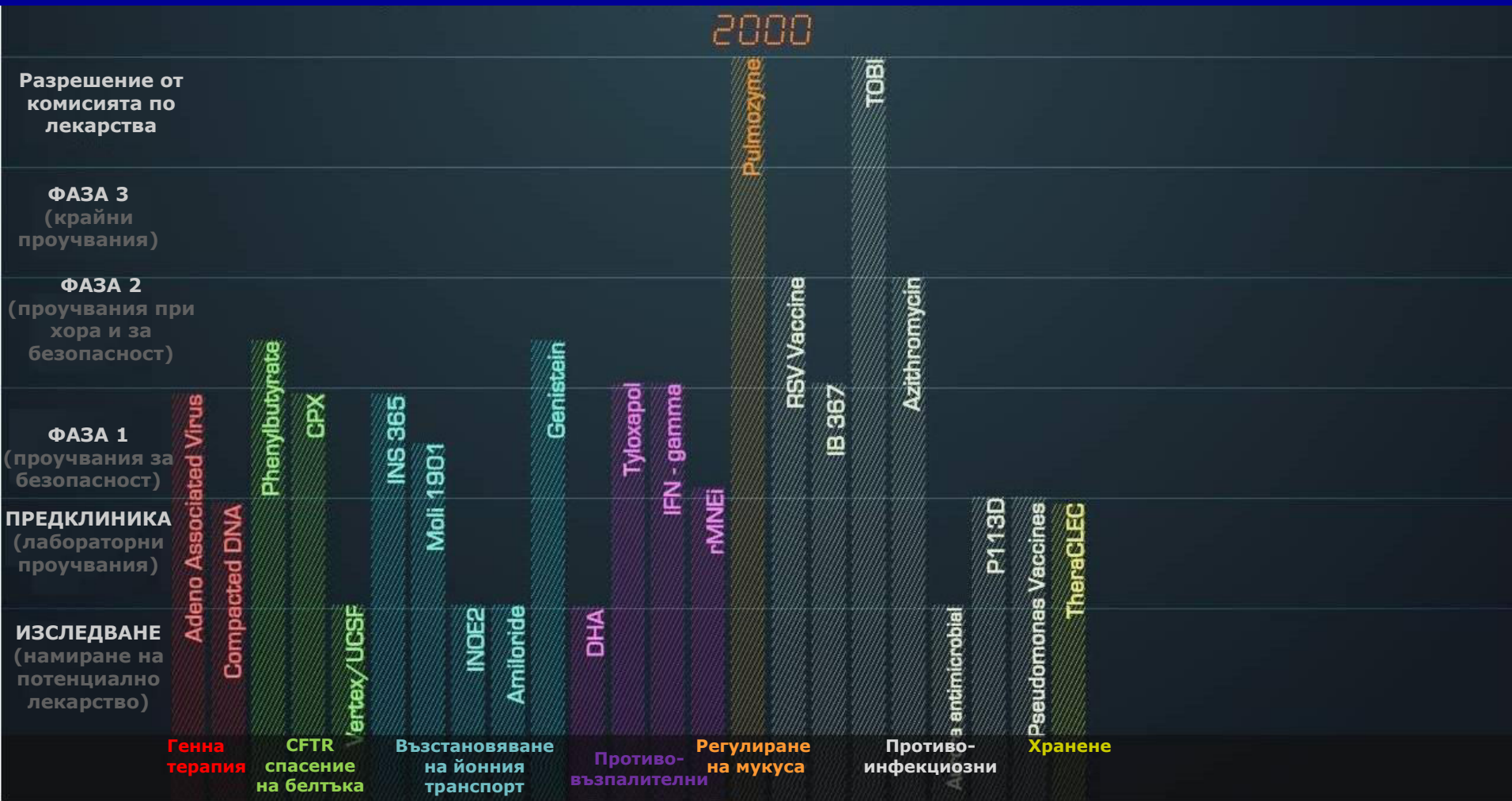
Техники за почистване на
мукуса

Антимикробни медикаменти

Противовъзпалителни агенти

Белодробна трансплантация

Cystic Fibrosis Foundation – терапии в развитие



Патофизиологична каскада



Лечение

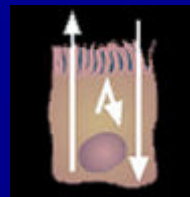
Подмяна на гена



Подмяна на белтъка
Лечение на начина на
разчитане на гена



Модулатори на йонните канали
Възстановяване на течността
на повърхността на ДП



Муколитици

Техники за почистване на
мукуса

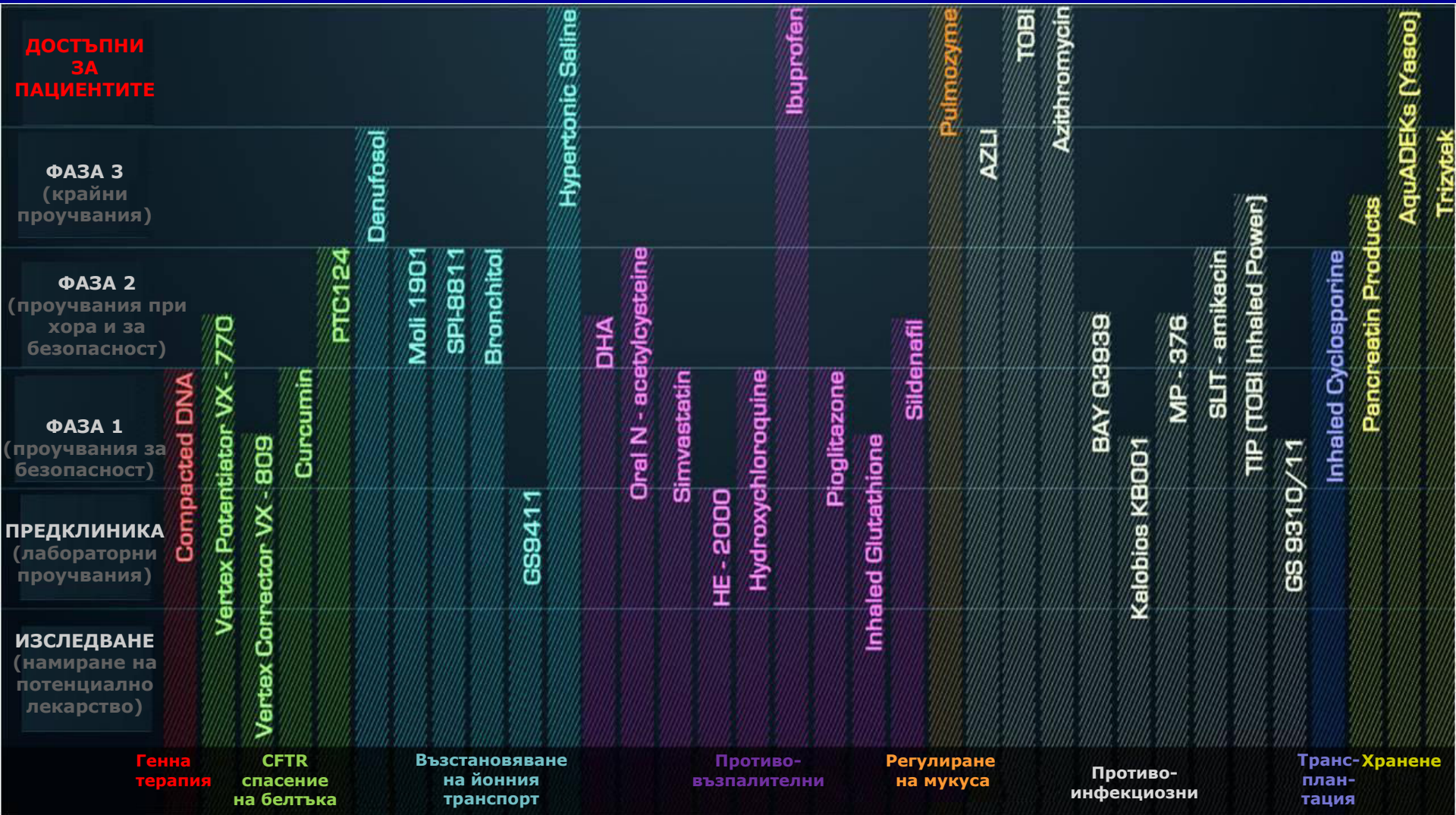
Антимикробни медикаменти

Противовъзпалителни агенти



Белодробна трансплантация

Cystic Fibrosis Foundation – терапии в развитие



Pulmozyme®

= ДНК-аза

лизира ДНК на бактериите и
възпалителните клетки

Стабилизира белодробна функция

Аерозол 1 x / дневно

- ≥ 5 годишна възраст
- Белодробна функция $< 10\%$
спад/годишно

страничен ефект: дрезгав глас



Pulmozyme®



Tobi®

Инхалация на тобрамицин

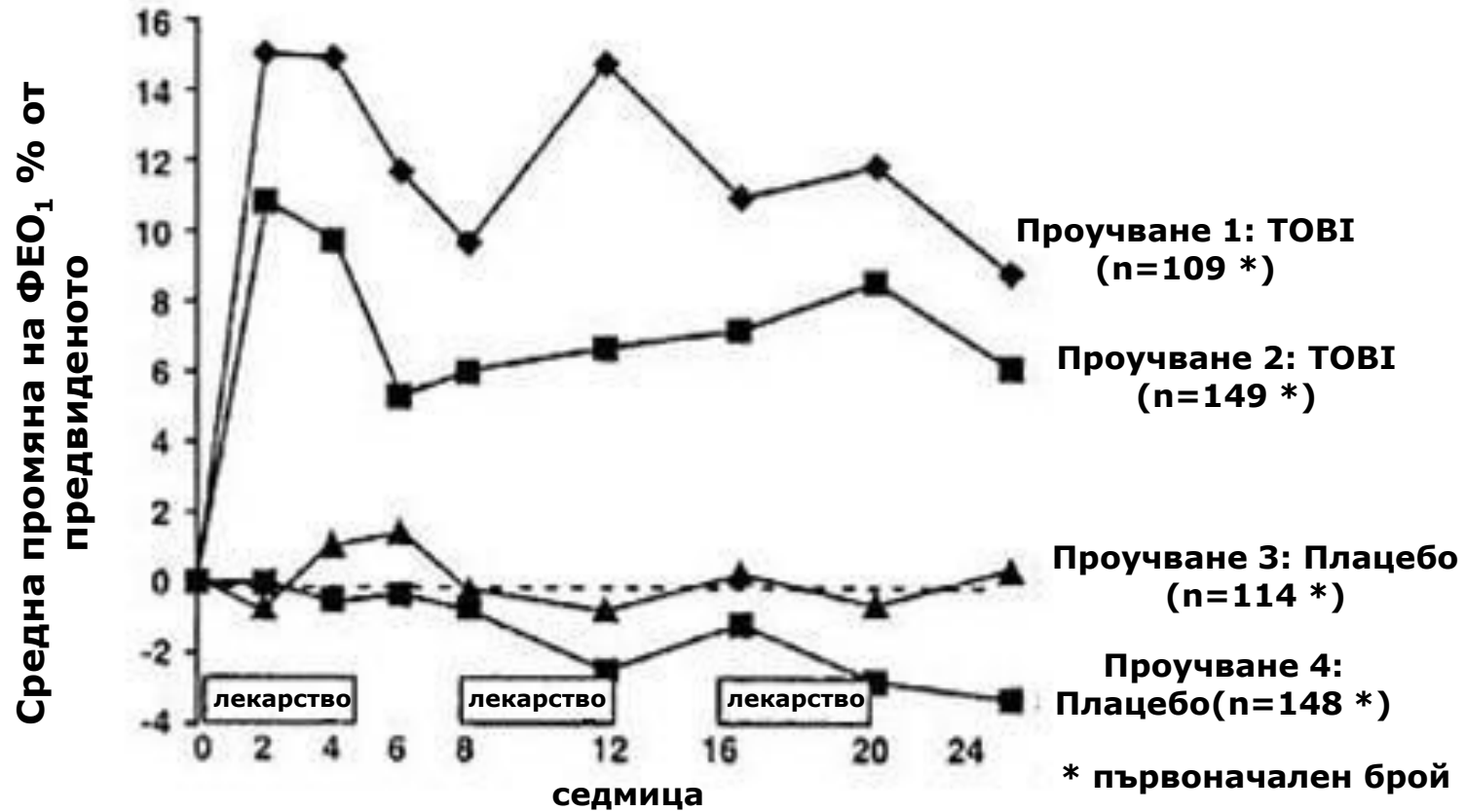
хронична колонизация с *Pseudomonas aeruginosa*

стабилизиране на белодробната функция

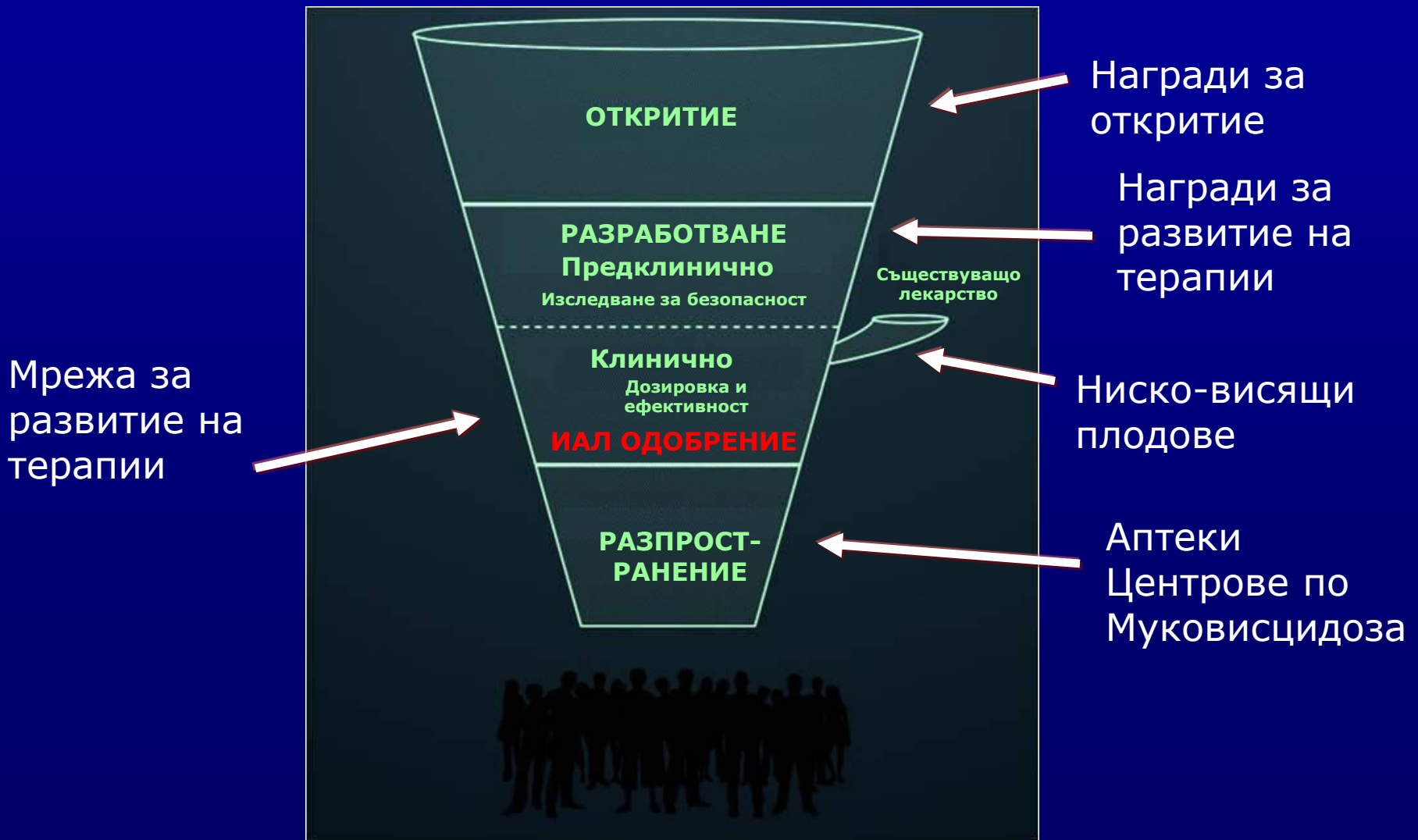
по-малко респираторни обостряния

странични ефекти: резистентност
дрезгав глас и шум в ушите

Tobi®



Програма за развитие на терапии





2002



2004

Азитромицин

Противовъзпалителна активност:

потиска формирането на биофилми, кворум-сенсинг на
P aeruginosa

стимулира фагоцитите

намалява продукцията на мукус и цитокини

стабилизира белодробната функция

по-малко респираторни обострения

по-малка употреба на антибиотици

Хипертоничен разтвор

- NaCl 7%

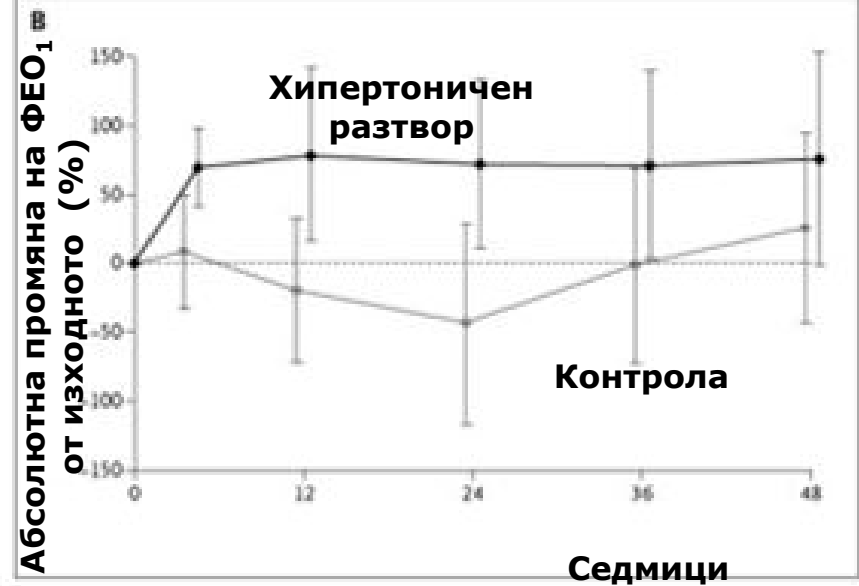
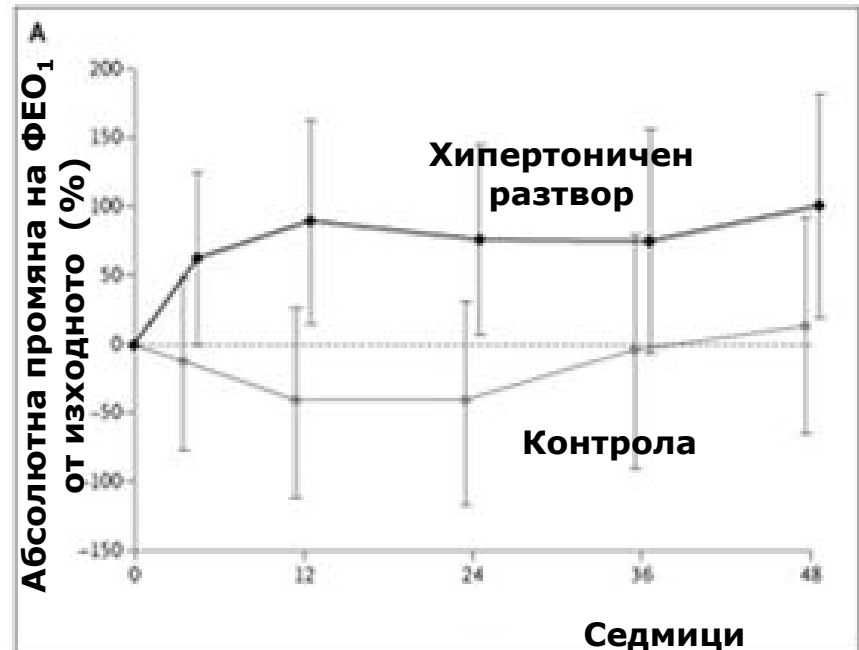
осмотичен ефект

по-малко респираторни обострания

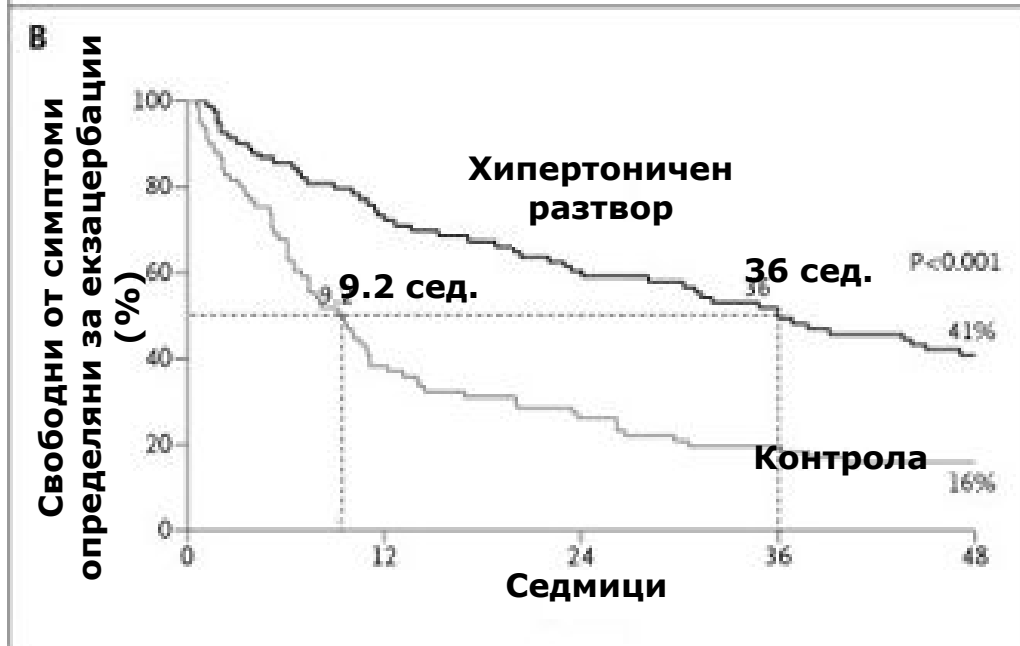
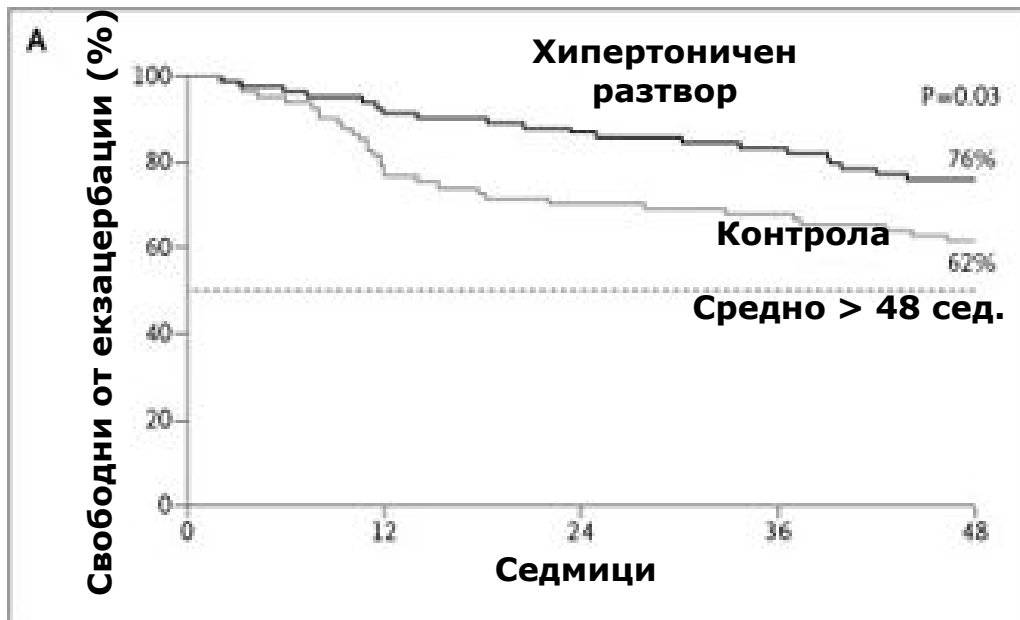
леко подобрене на белодробната функция

странични ефекти: бронхоспазъм, диспнея, фарингит

Белодробна функция



Екзацербации

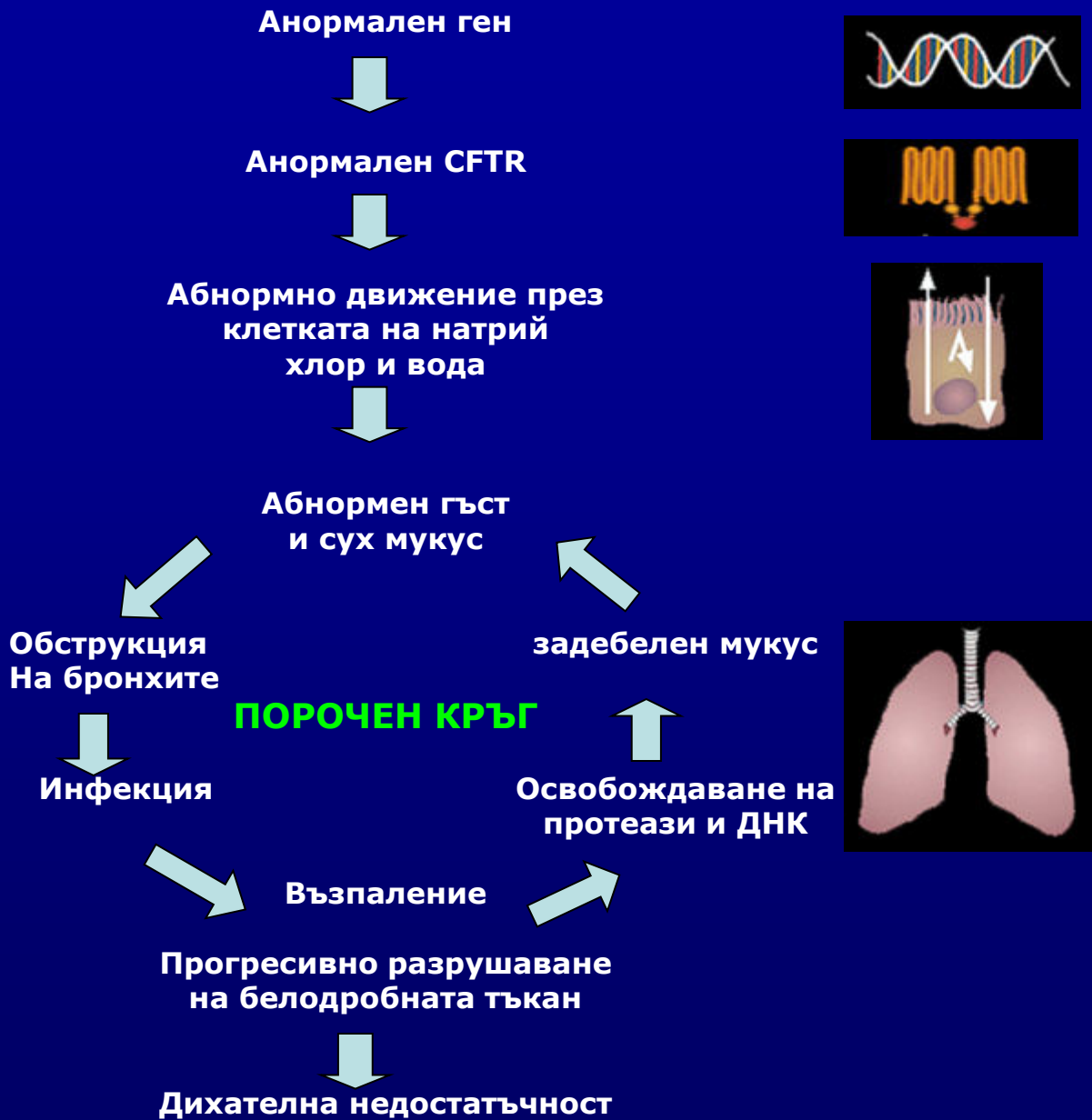


Инхалаторни антибиотици в Разработка

- **Инхалаторен монобактам**
Азтреонам лизин за инхалиране (Gilead)
- **Инхалаторни флуорхинолони**
Ципрофлоксацин суха субстанция за инхалиране (Bayer)
Левифлоксацин разтвор за инхалиране (MREX)
Инхалаторен липозомален ципрофлоксацин (Aradigm)
- **Инхалаторни аминогликозиди**
Тобрамицин суха субстанция за инхалиране (Novartis)
Arikace (липозомен амикацин) (Transave)
- **Инхалаторен аминогликозид/фосфонова киселина**
Тобрамицин/Фосфомицин за инхалиране (Gilead)

Патофизиологична каскада

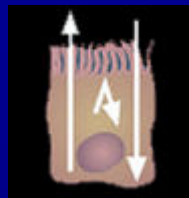
Лечение



Подмяна на гена



Подмяна на белтъка
Лечение на начина на разчитане на гена



Модулатори на йонните канали
Възстановяване на течността на повърхността на ДП



Муколитици

Техники за почистване на мукуса

Антимикробни медикаменти

Противовъзпалителни агенти

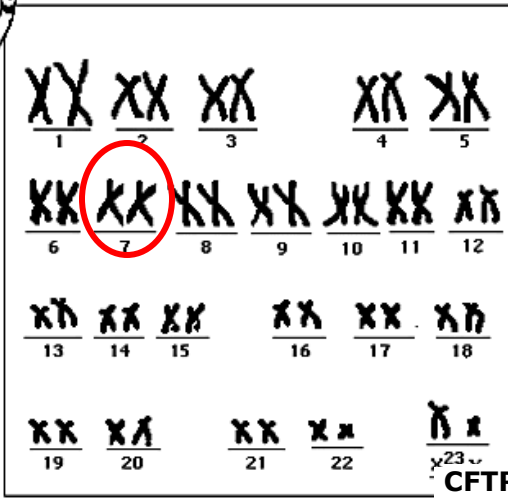
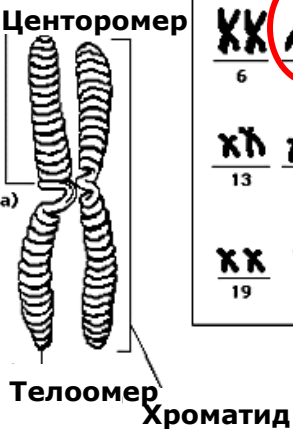
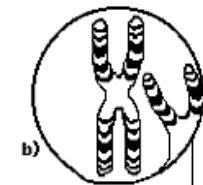
Белодробна трансплантация

'Лекарства променящи болестта'

Насочени за лечение на основния проблем на муковисцидозата

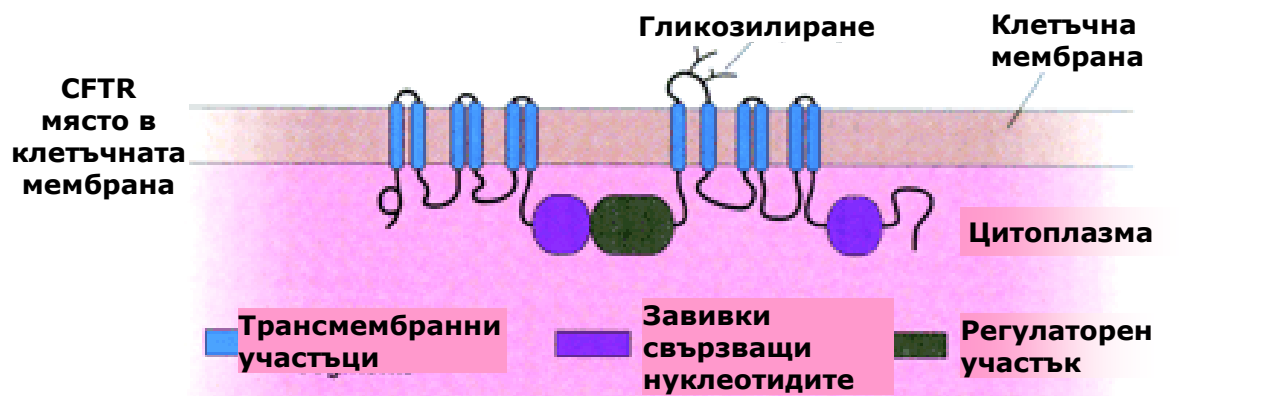
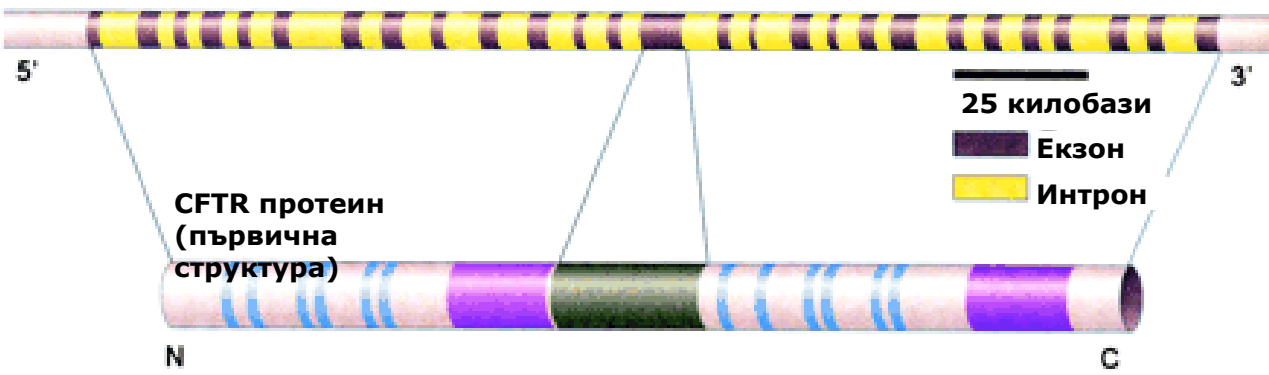
- Генна терапия
- Поправка на белтъка
- Влияние на йонните потоци
 - Повече хлор отвън
 - По-малко натрий вътре
- Повече вода на епителната повърхност

ЧОВЕШКИ ХРОМОЗОМИ



c)

CFTR ген

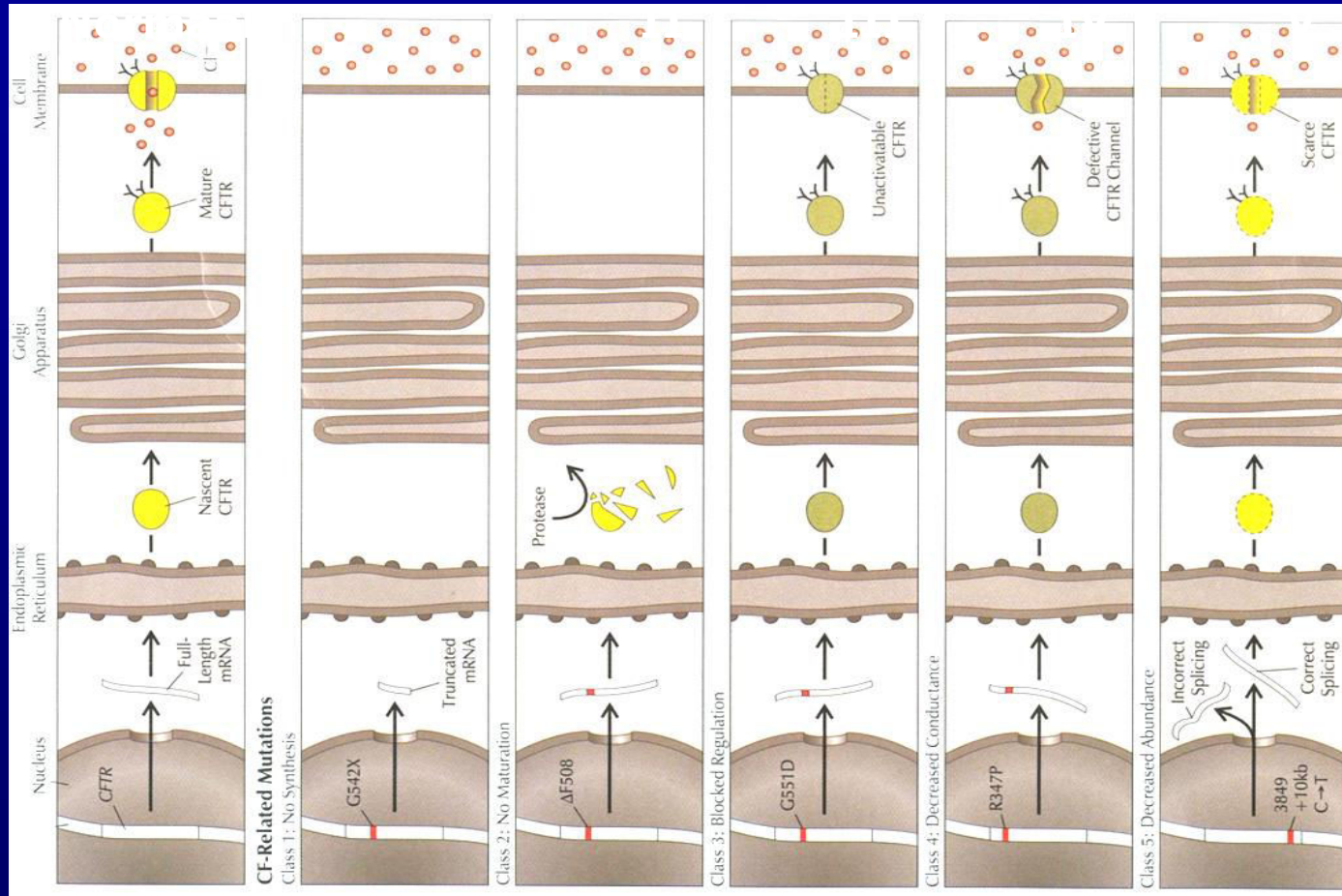


CFTR ген
(CF transmembrane regulator protein)
>1500 мутации → различни класове

CFTR мутации

Ефект върху функцията на CFTR протеина

Норма клас I II III IV V



Без CFTR
G542X

Разграждане
 $\Delta F508$

Без
активиране
G551D

Увредено
провеждане
R117H

Намалена
синтеза
A455E

G551D

R117H

A455E

N1303K

Активност на хлорния канал

- Потен тест

Пилокарпинова йонофореза

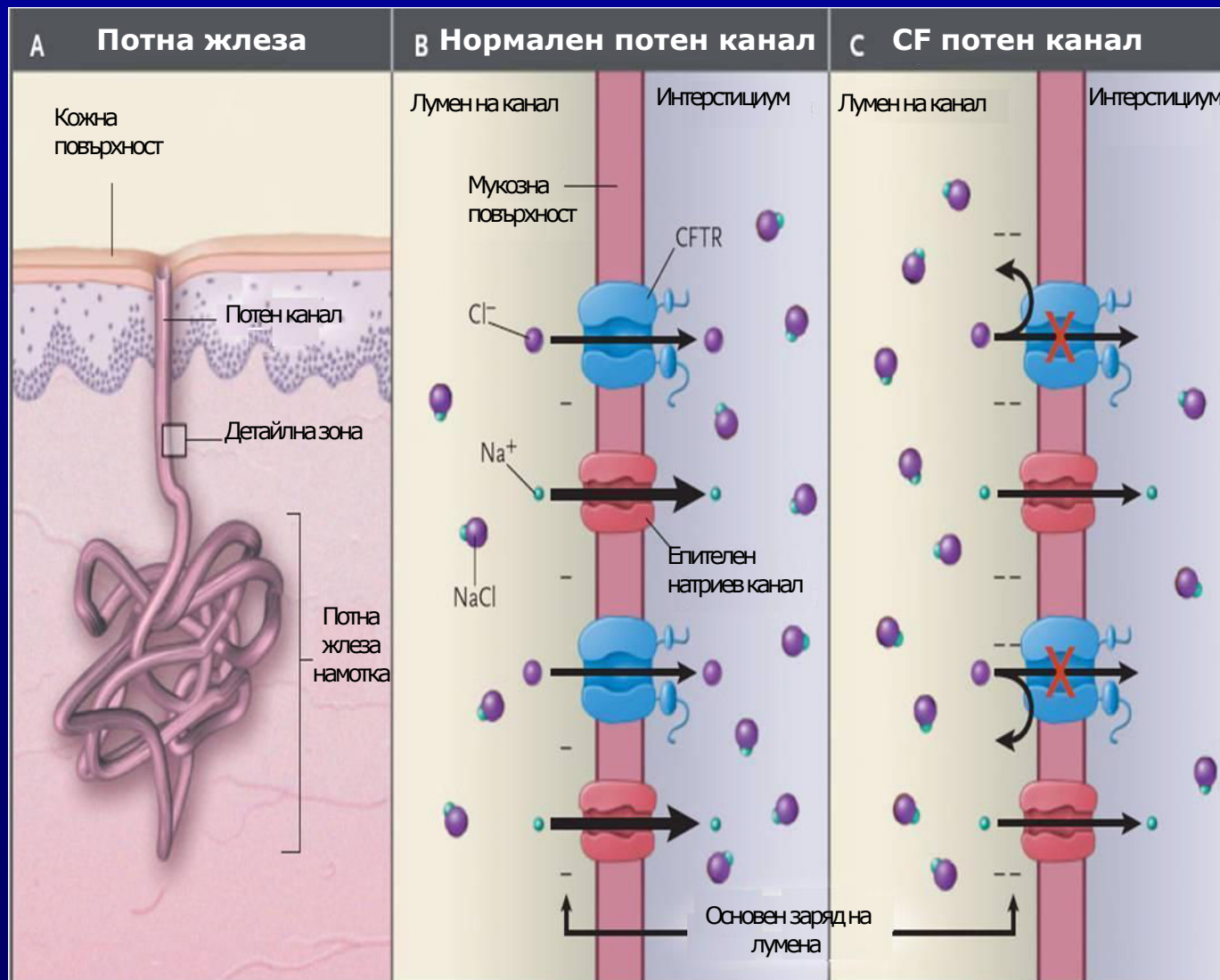
абнормна: $\text{Cl} > 60 \text{ mEq/l}$

норма: $\text{Cl} < 30 \text{ mEq/l}$

- Тест за назална потенциална разлика(NPD)
Cl секреция (нос)

Трансепителиален транспорт на хлора:

Потен тест



Трансепителиален хлорен транспорт: Назална потенциална разлика (NPD):



Pathophysiologic cascade

Therapy

Abnormal Gene



Abnormal CFTR



Abnormal sodium chloride & water movement through cell



Abnormally thick and dry mucous

Bronchial airway obstruction

Thickened mucous

VICIOUS CIRCLE

Infection

Release of protease & DNA

Inflammation

Progressive lung tissue destruction

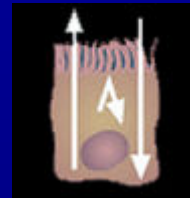
Respiratory failure



Gene replacement



Protein replacement
Gene read through therapy



Ion channel modulations
Restore airway surface liquid



Mucolytic drugs

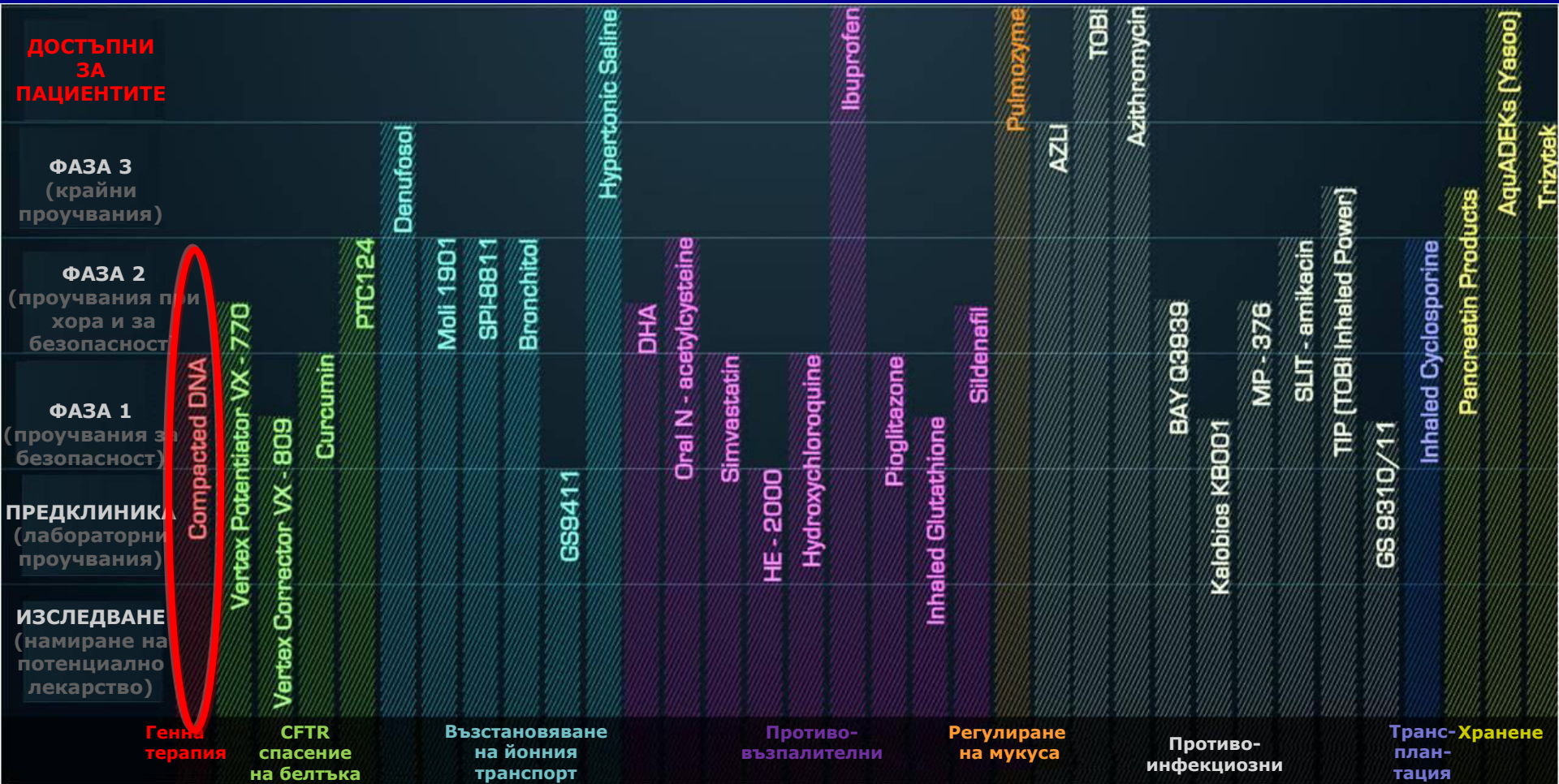
Mucous clearance techniques

Antimicrobials

Anti-inflammatory agents

Lung transplant

Gene Therapy



Генно лечение

Първи избор за истинска излекуваща терапия

НО

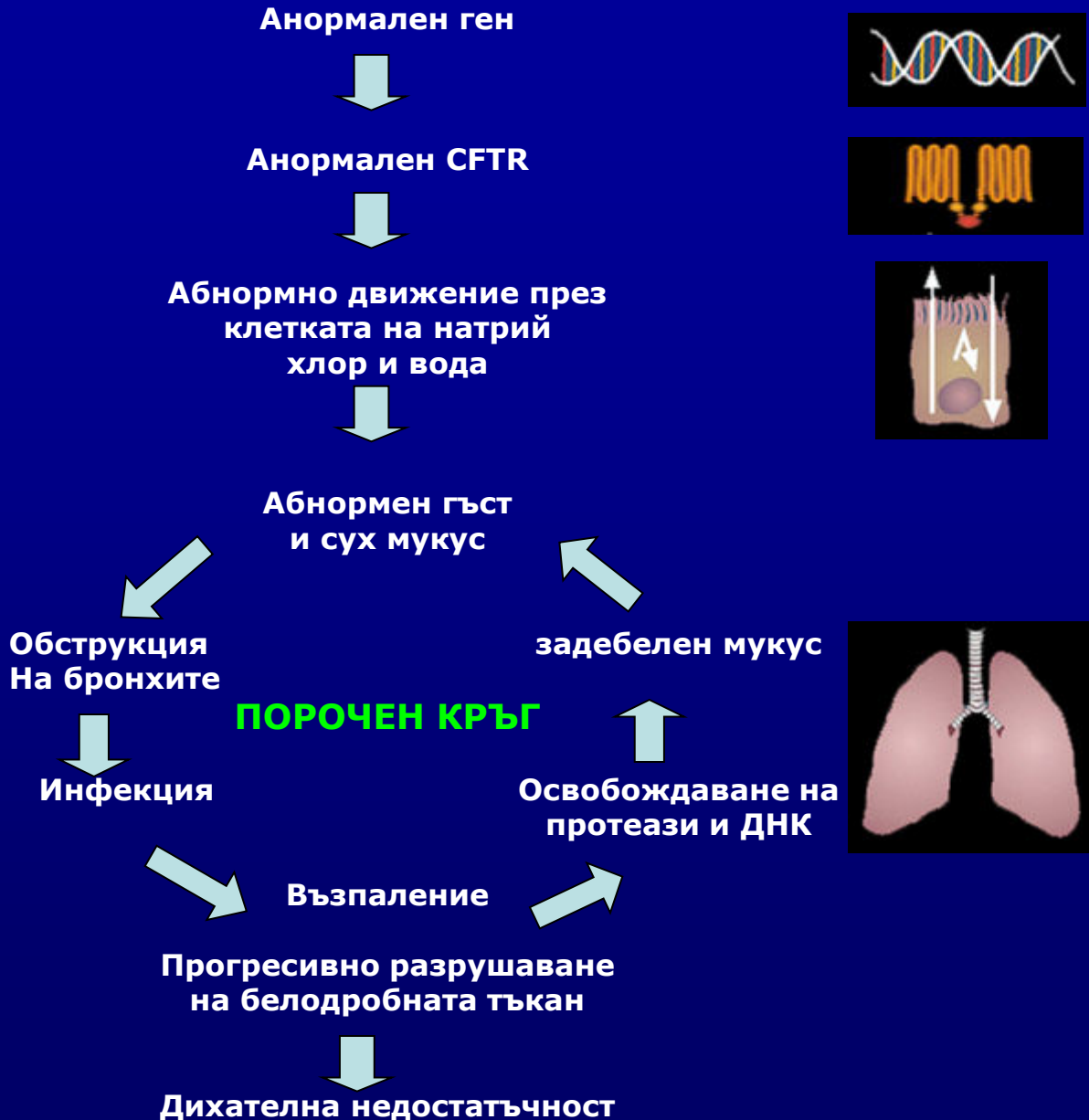
проблем с векторите

продължителност

недостатъчен клиничен ефект

Патофизиологична каскада

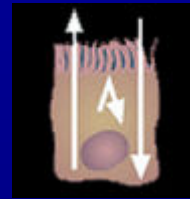
Лечение



Подмяна на гена



Подмяна на белтъка
Лечение на начина на разчитане на гена



Модулатори на йонните канали
Възстановяване на течността на повърхността на ДП



Муколитици

Техники за почистване на мукуса

Антимикробни медикаменти

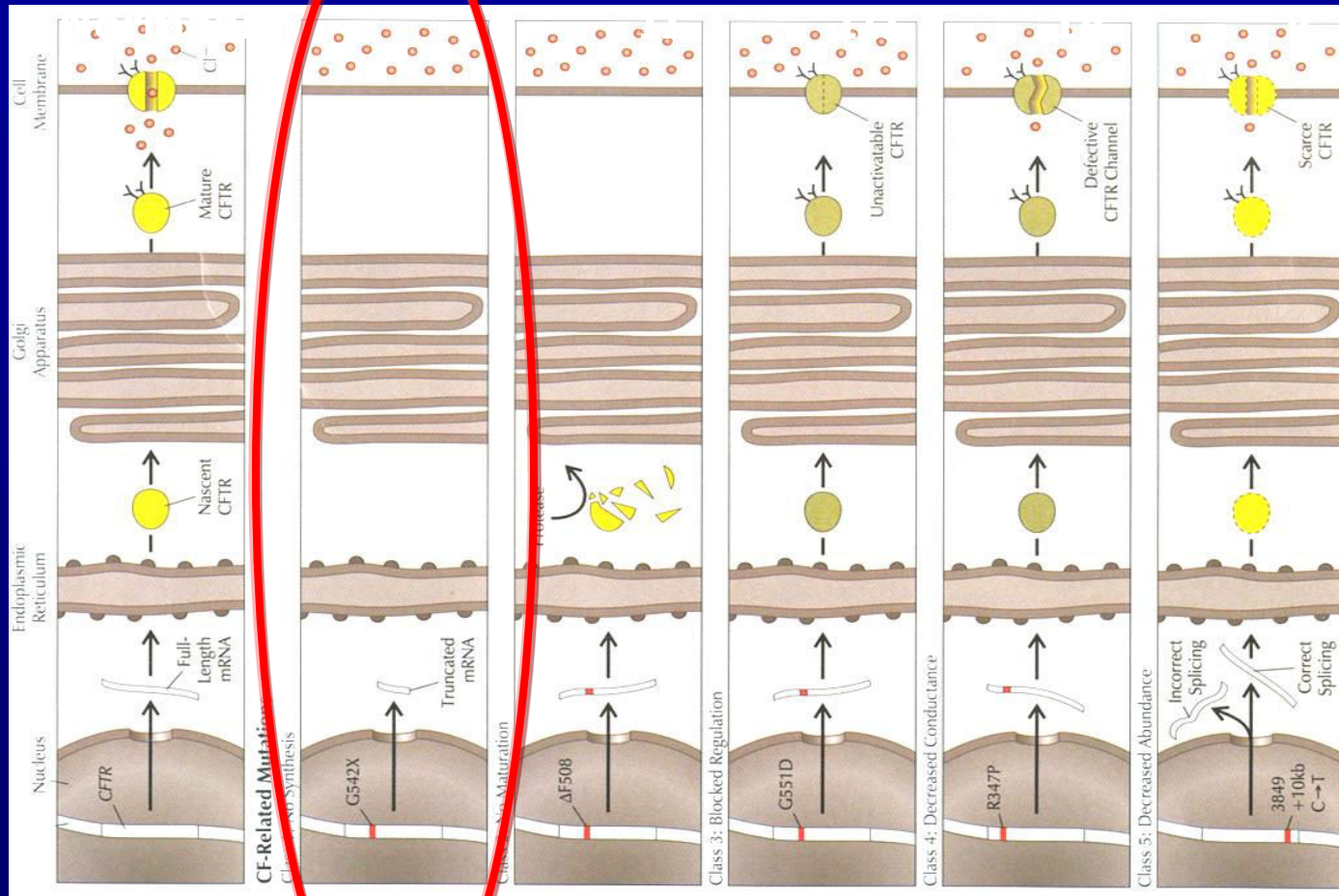
Противовъзпалителни агенти

Белодробна трансплантация

CFTR мутации

Ефект върху функцията на CFTR протеина

Норма клас I II III IV V



Без CFTR
G542X

Разграждане
ΔF508

Без
активиране
G551D
N1303K

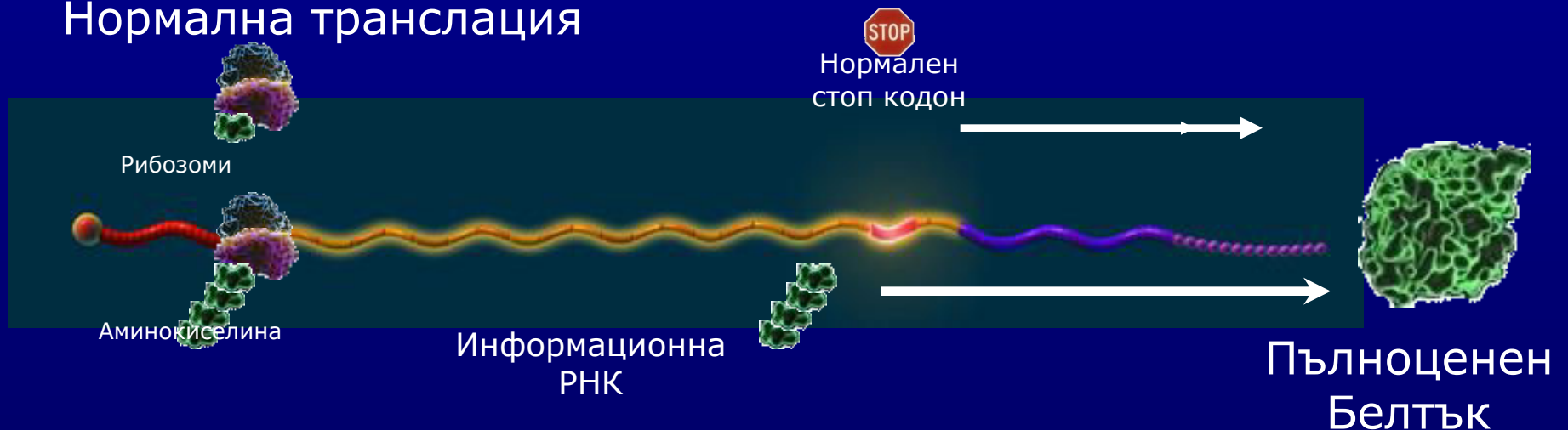
Увредено
провеждане
R117H

Намалена
синтеза
A455E

Нормален 'транспорт' на генетичната информация

→ функциониращ белтък е синтезиран

Нормална трансляция



Безмислена мутация = преждевременен стоп на 'транслацията'

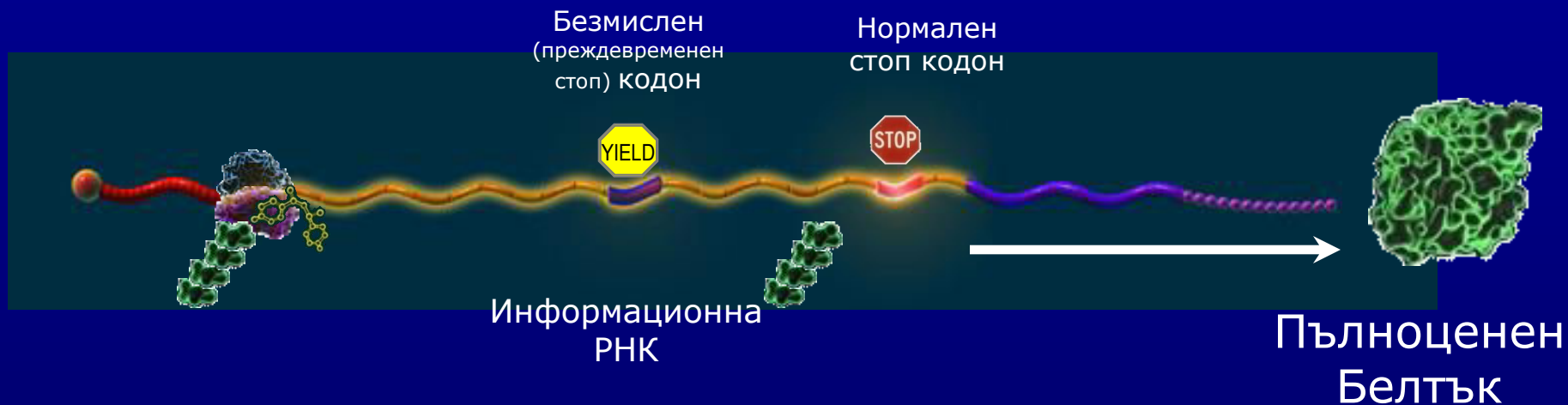
→ пресечен белтък

Преждевременен стоп



PTC124 прескача безмислената мутация

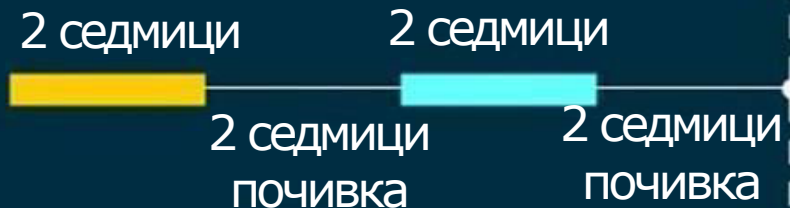
PTC124



Фаза 2а проучвания с РТС 124

Проучване 003/005 САЩ/Изрел

N=47
възрастни



Проучване 006 Европа

N=30
деца



Проучване 005е Изрел

Продължава за
3 месеца

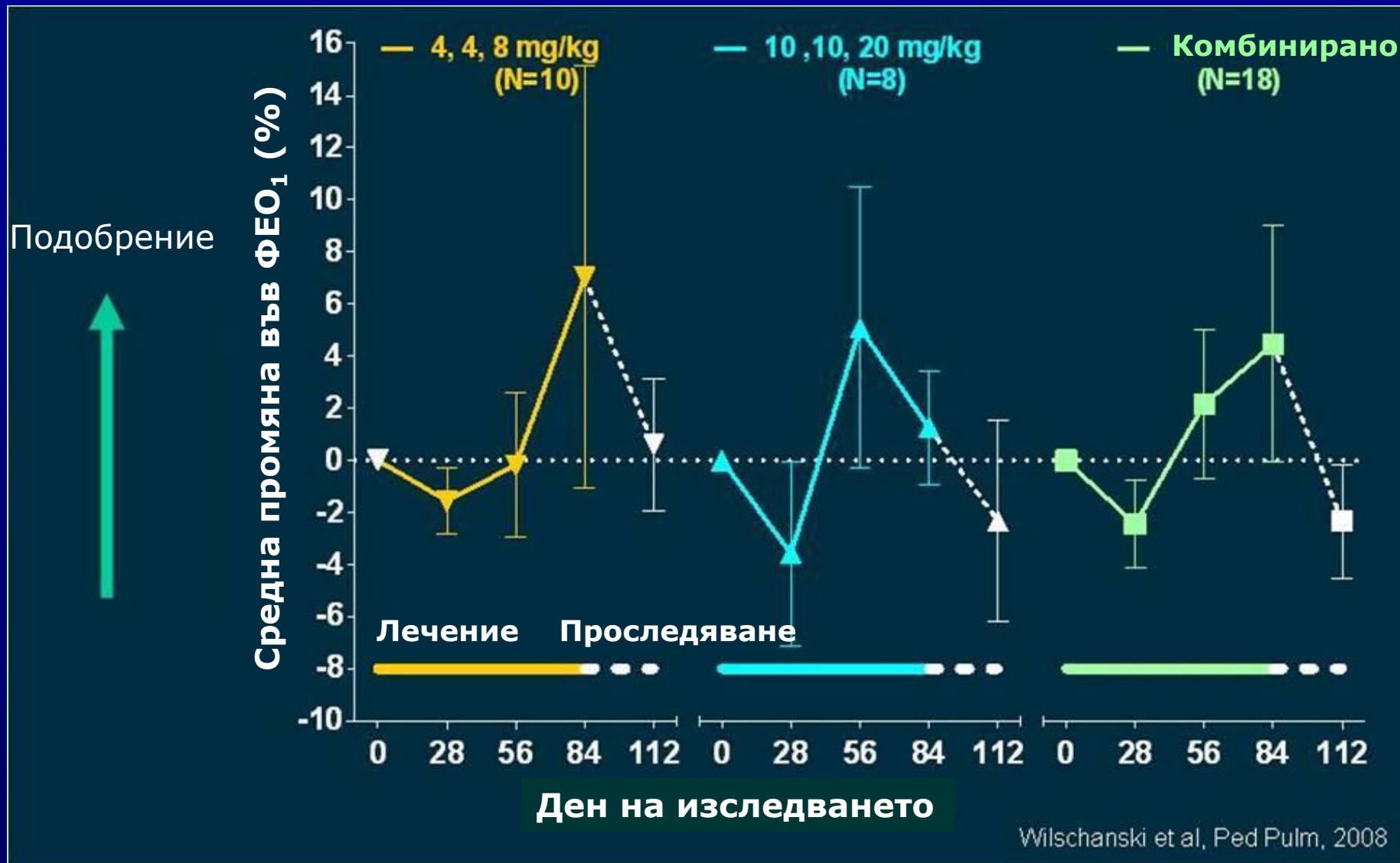
РТС124

доза
(mg/kg/dose)

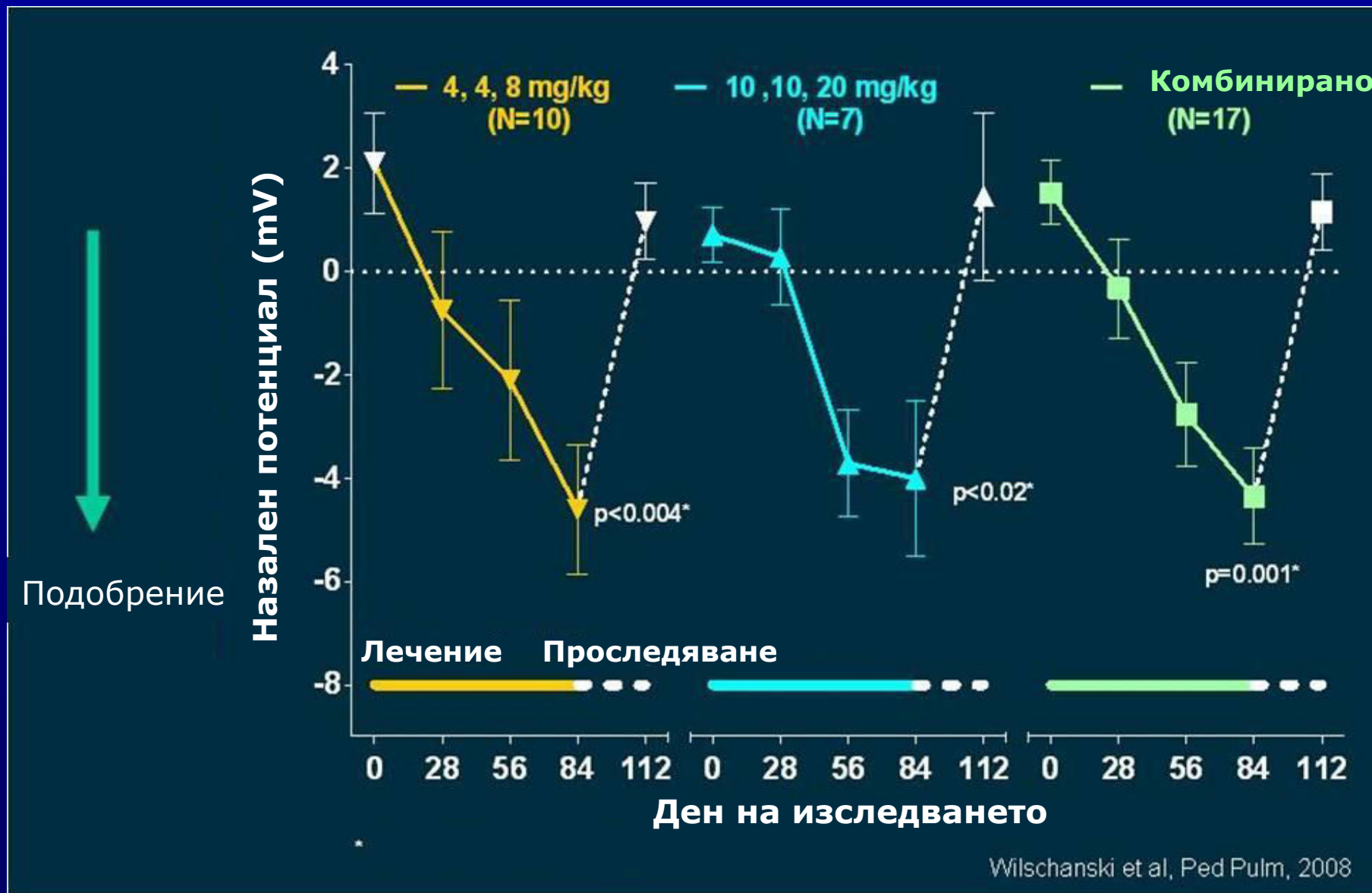
4, 4, 8 3x

10, 10, 20 3x

PTS124: лек положителен ефект на FEO_1



РТС124 подобрява назалния потенциал



PTC124 фаза 3 ще започне

Рандомизация и стратифициране

- Възраст
- Употреба на инхалаторни антибиотици
- Изходно FEO_1

Включващи критерии

- Безмислена мутация
- Възраст над 6 години
- FEO_1 под 90% и над 40%



Главен изходен показател

- FEO_1

Предложени държави

- Белигия, Канада, Франция, Германия, Изрел, Италия, САЩ, Великобритания

Двойно сляпо плацебо контролирано

PTC124
10, 10, 20 mg/kg

N~104

Плацебо

N~104

48 седмици

Отворено продължаващо

PTC124
10, 10, 20 mg/kg

Визити

- Всяка 8 седмица

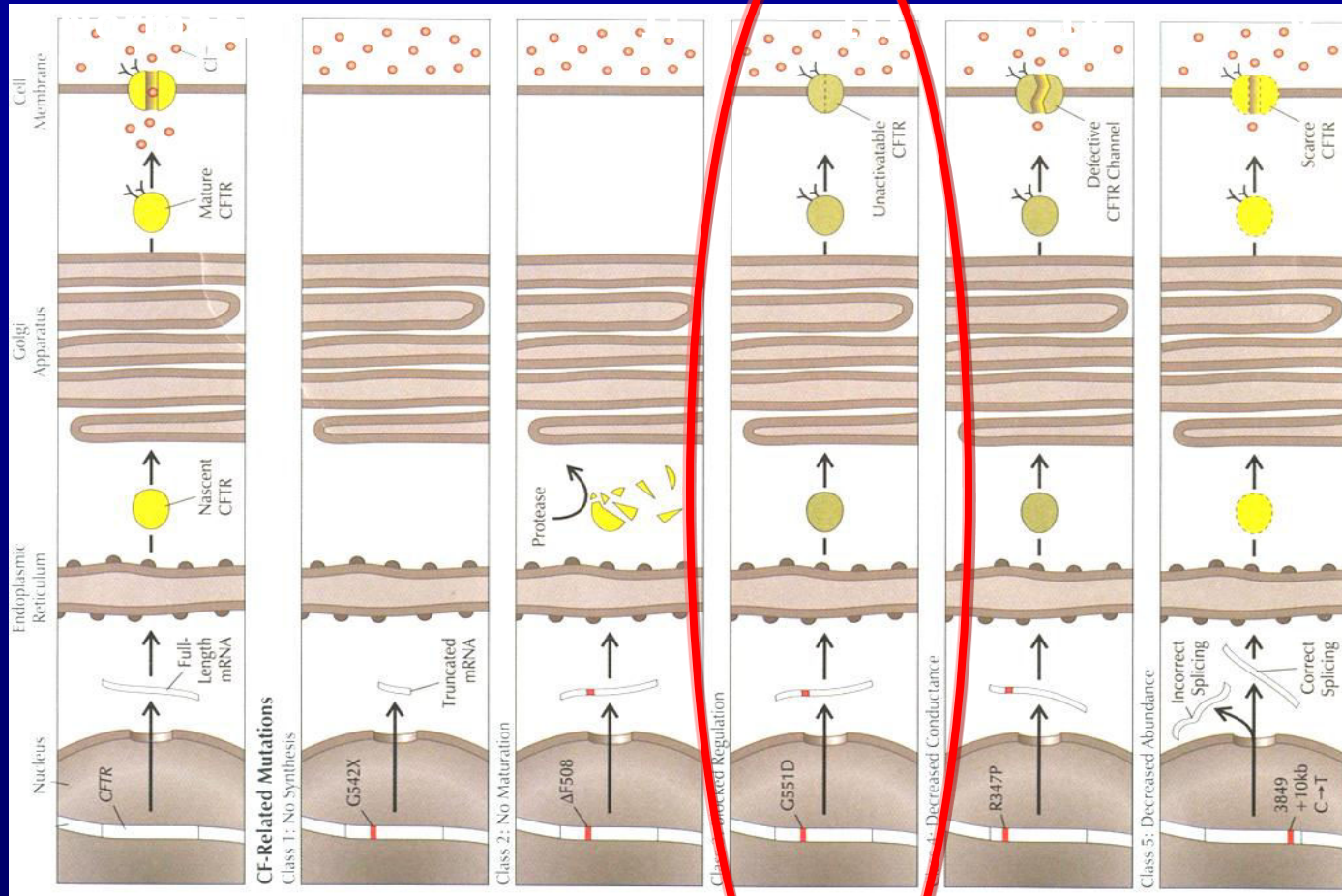
CFTR protein repair

ДОСТЪПНИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ	ФАЗА 3 (крайни проучвания)	ФАЗА 2 (проучвания при хора и за безопасност)	ФАЗА 1 (проучвания за безопасност)	ПРЕДКЛИНИКА (лабораторни проучвания)	ИЗСЛЕДВАНЕ (намиране на потенциално лекарство)	
			Compacted DNA			Генна терапия
			Vertex Potentiator VX-770			CFTR спасение на белтъка
			Vertex Corrector VX-809			
			Curcumin			Възстановяване на йонния транспорт
			PTC124			
	Denufosol	Molli 1901 SPI-9811 Bronchitol	GS9411			Противо-възпалителни
	Hypertonic Saline	DHA Oral N - acetylcysteine	HE - 2000 Hydroxychloroquine			
			Simvastatin			Регулиране на мукуса
	Ibuprofen		HE - 2000 Hydroxychloroquine			
			Inhaled Glutathione			Противо-инфекциозни
			Simvastatin			
			Sildenafil			Транс-Хранене плантация
	Pulmozyme		Inhaled Cyclosporine			
	AZLI		Pancreatin Products			AquaDEKs (Yasoo) Triztek
	TOBI		Inhaled Cyclosporine			
			MP - 376			
			SLIT - amikacin			
			TIP (TOBI, Inhaled Power)			
			GS 9310/11			
			BAY G3939			
			Kalobios KB001			

CFTR мутации

Ефект върху функцията на CFTR протеина

Норма клас I II III IV V



Без CFTR
G542X

Разграждане
ΔF508

Без
активирание
G551D
N1303K

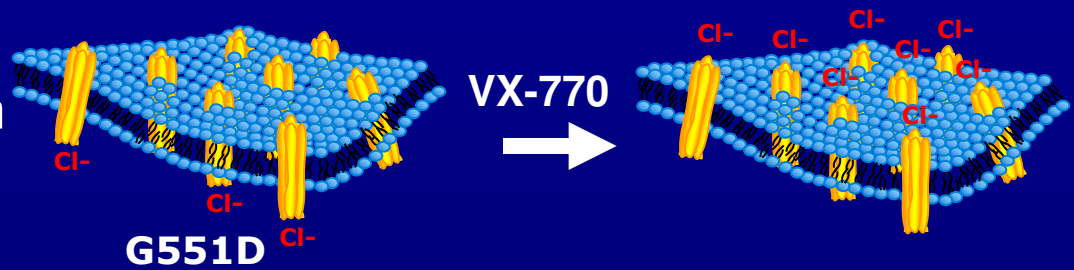
Увредено
провеждане
R117H

Намалена
синтеза
A455E

Потенциатор

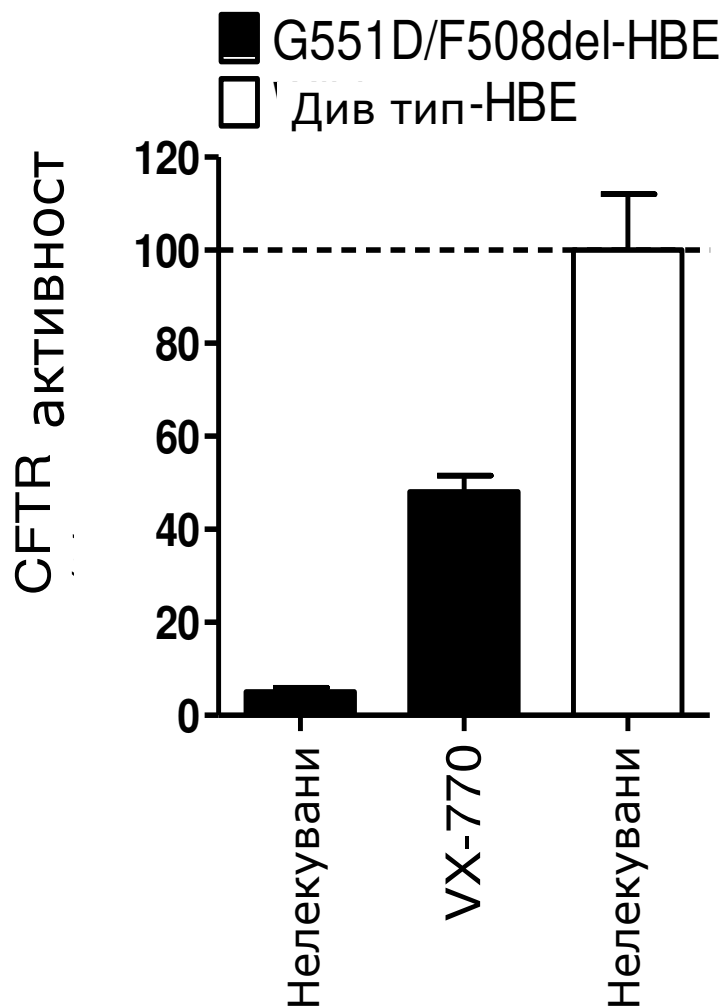
Потенциатор:

Повишава активността на CFTR канал



Потенциатора VX-770 повишава активността на CFTR в клетъчни култури

Камерни изследвания на G551D/F508del-от човешки бронхиален епител (HBE) култури



Донорство от 1 бял дроб
Всички данни са представени като
% див тип-CFTR
N = 7
EC50 за G551D/delF508
= 238 +/- 200

Фаза 2 на изследване на VX-770

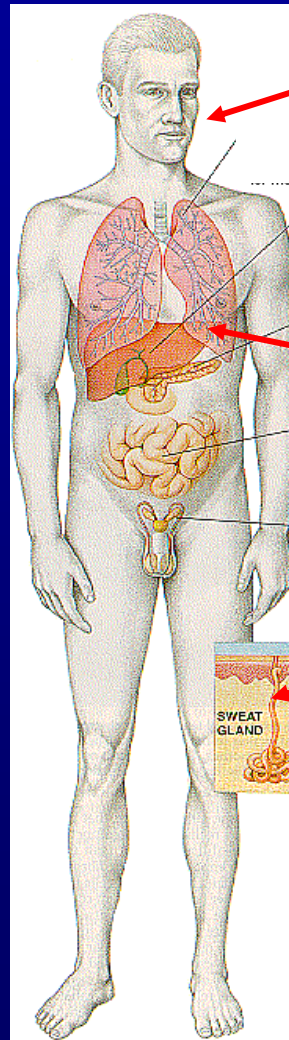
Първостепенни крайни цели:

- Безопасност и поносимост

Второстепенни цели:

- Биомаркери на CFTR активност и белодробна функция
- Фармакокинетика

Избрани са пациенти с G551D за първоначалното изследване поради нормалното придвижване на G551D-CFTR до клетъчната повърхност



Разлика в назалния потенциал

Директно определяне на CFTR функцията и на други йонни канали от горните ДП

Форсиран Експираторен обем (ФЕО₁)

Определя белодробната функция

Концентрация на хлор в потта

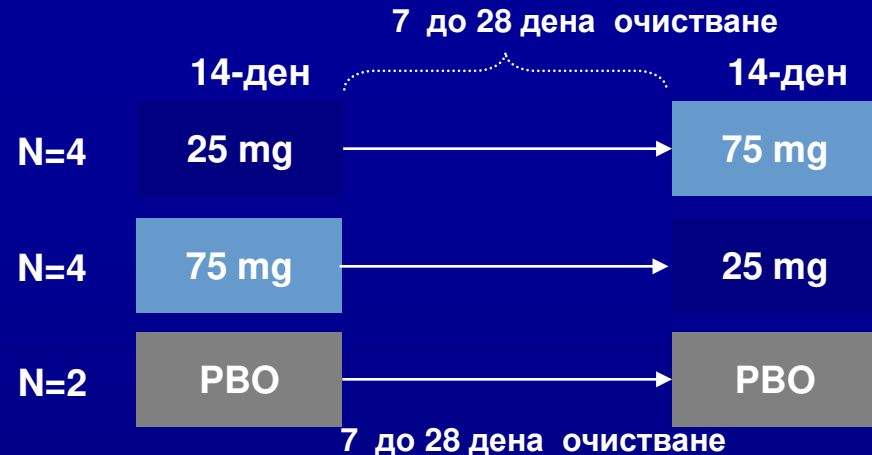
Измерва функция на CFTR

Дизайн на проучването

Част 1

Рандомизирано,
Двойно-сляпо,
Плацебо
контролирано

Група А:
10 СПациента
(G551D Мутация)



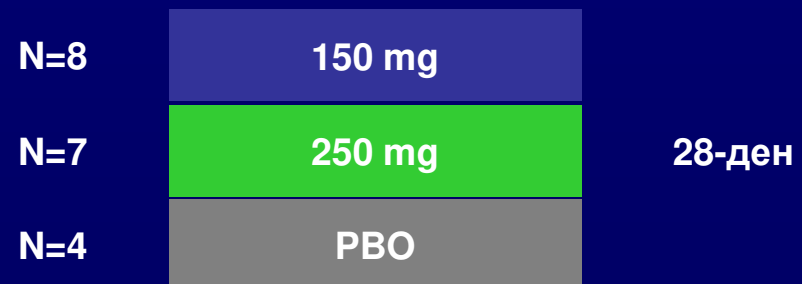
Група В:
10 пациента
(G551D Мутация)



VX-770 дозиран на всеки 12 час

Част 2

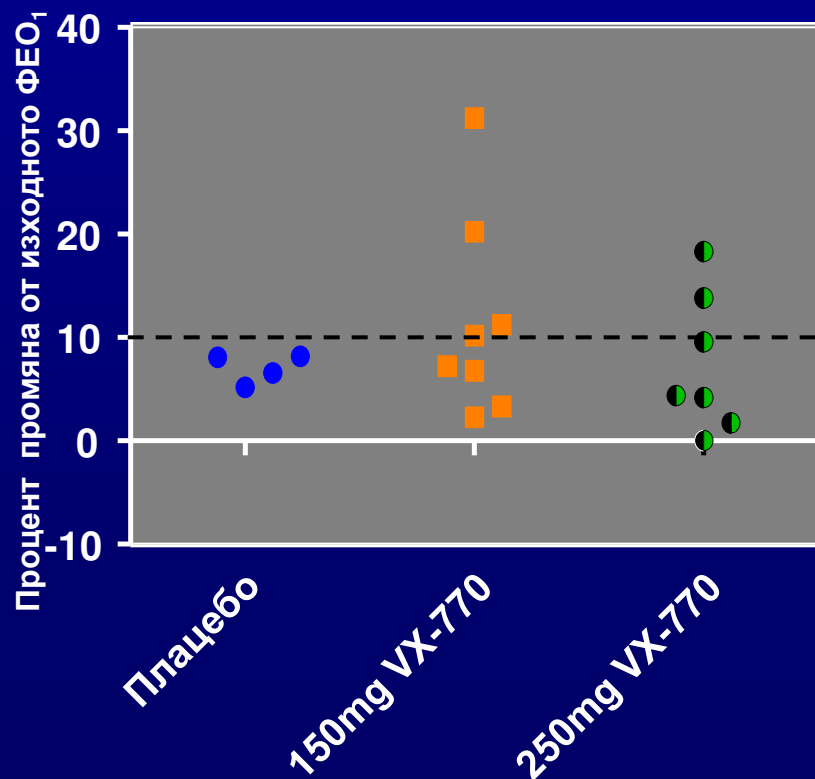
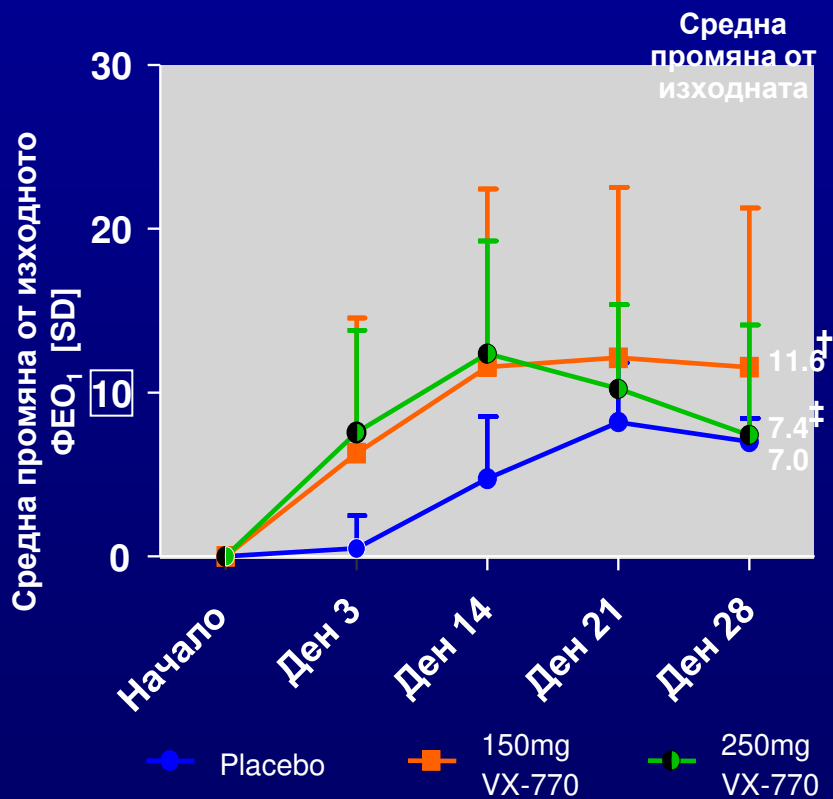
19 пациента
(G551D Мутации)*



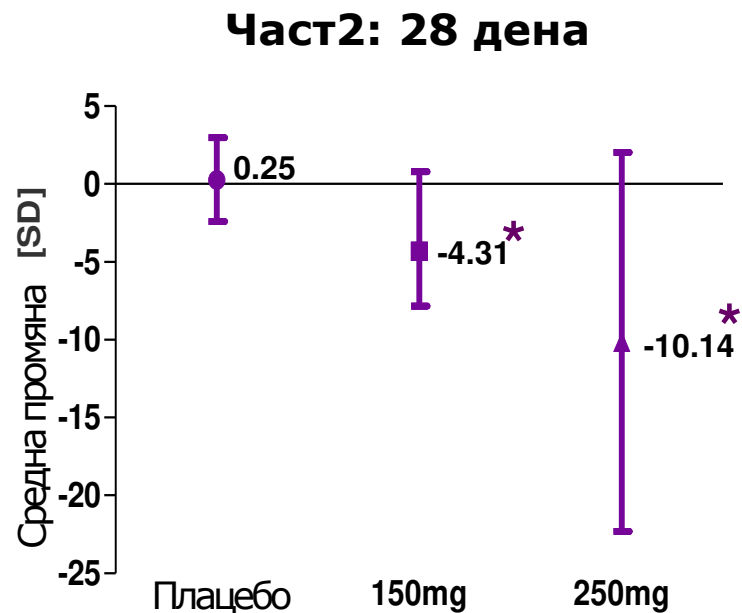
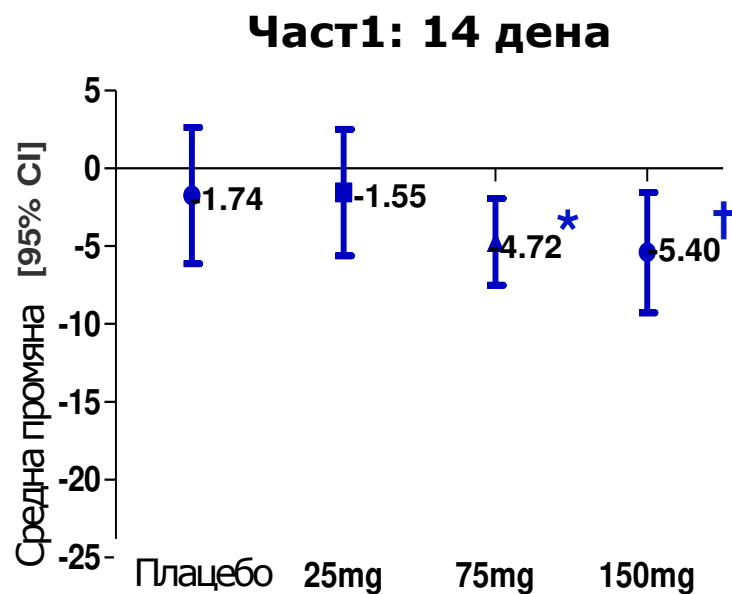
* Различни от част 1

Подобрение на FEO_1 с VX-770

Процентна промяна от изходното FEO_1 Индивидуални промени във FEO_1 от изходното на ден 28



Промяна в назалния потенциал с VX-770 (mv)



Различни субекти в Част 1 и Част 2

* $p < 0.005$

† $p < 0.010$

при сравнение на субектите

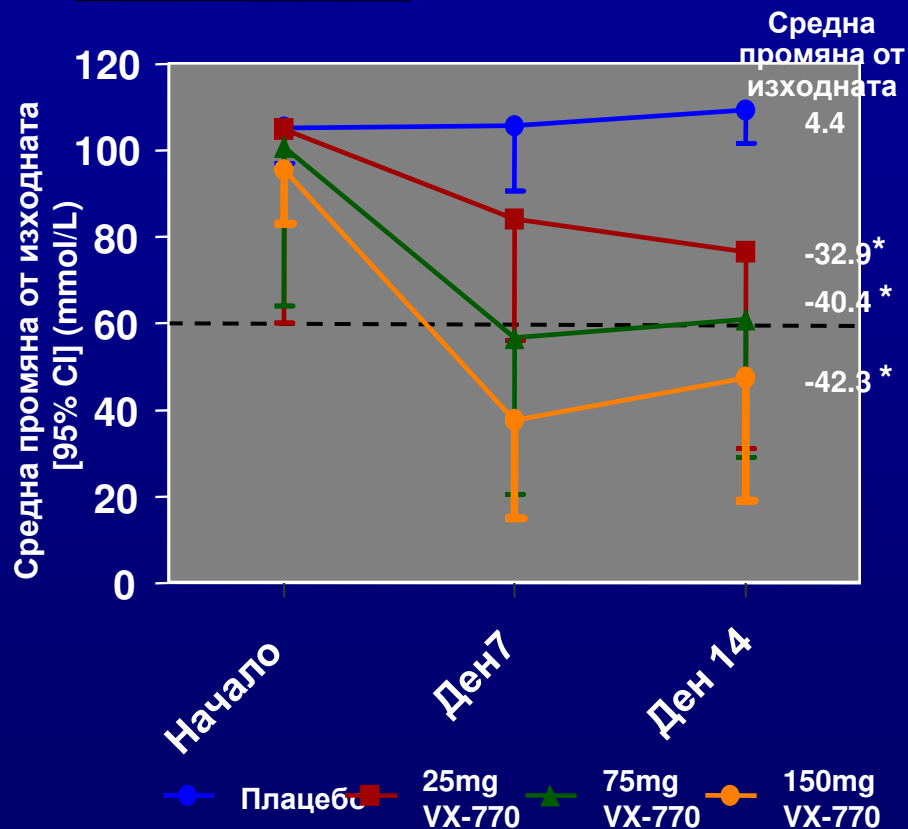
* $p < 0.05$

при сравнение на

субектите

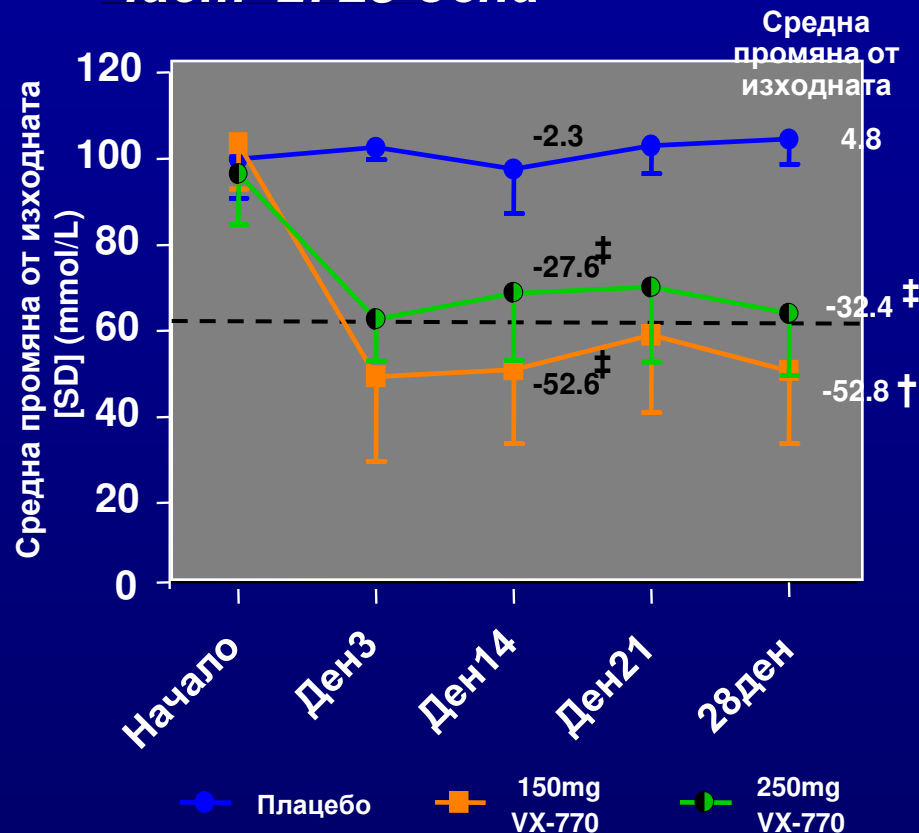
Промяна в хлорния канал VX-770

Част 1: 14-дена



* $p \leq 0.0001$ при сравнение на субектите

Част 2: 28-дена



† $p < 0.01$ при сравнение на субектите

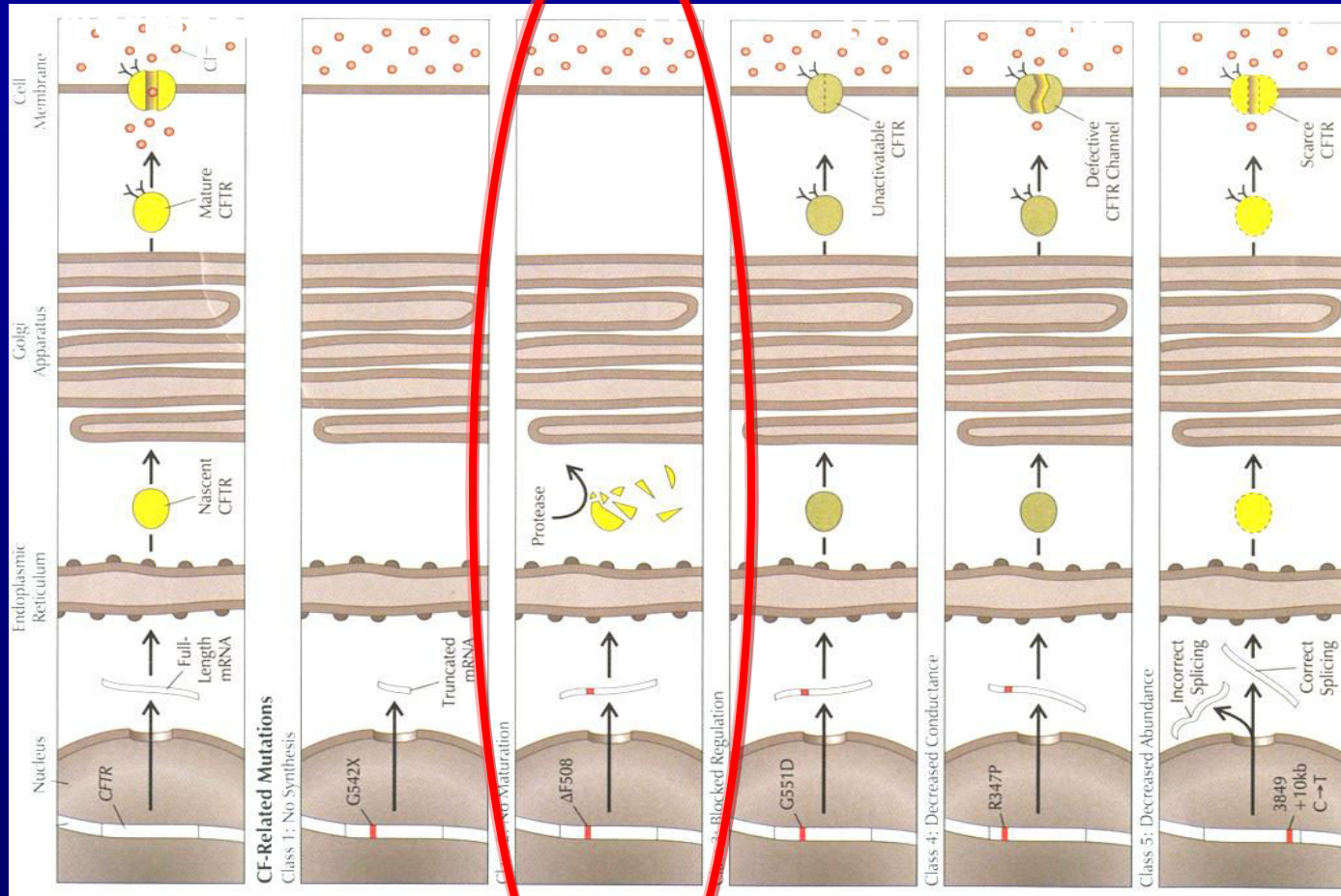
‡ $p < 0.05$ при сравнение на субектите

Различни субекти в Част 1 и Част 2

CFTR мутации

Ефект върху функцията на CFTR протеина

Норма клас I II III IV V



Без CFTR
G542X

Разграждане
 $\Delta F508$

Без
активиране
G551D

Увредено
провеждане
R117H

Намалена
синтеза
A455E

G551D

R117H

A455E

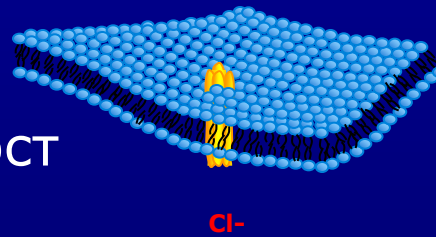
N1303K

Адаптирано по
Hospital Practice, 1997

Коректори

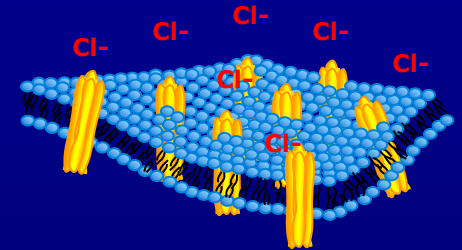
Коректор:

води до повече CFTR
каналы на
клетъчната повърхност



F508del

VX-809

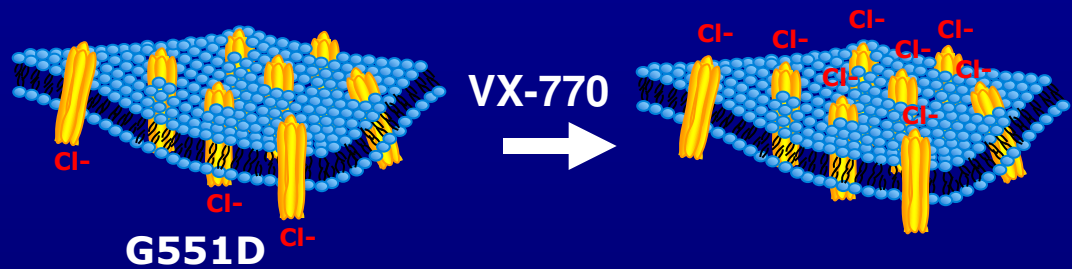


Vertex Програма

- Лечение през устата
- Двойно действие:

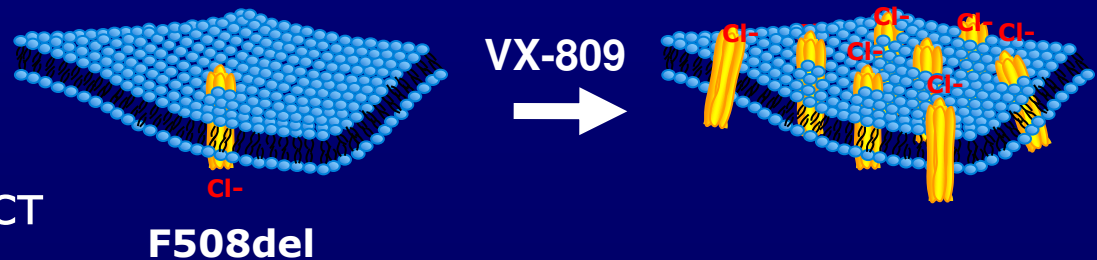
Потенциатор:

Повишава активността на CFTR канал

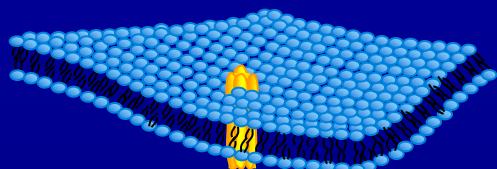


Коректор:

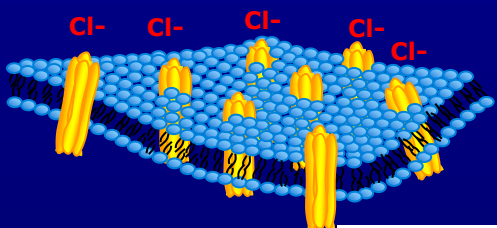
води до повече CFTR канали на клетъчната повърхност



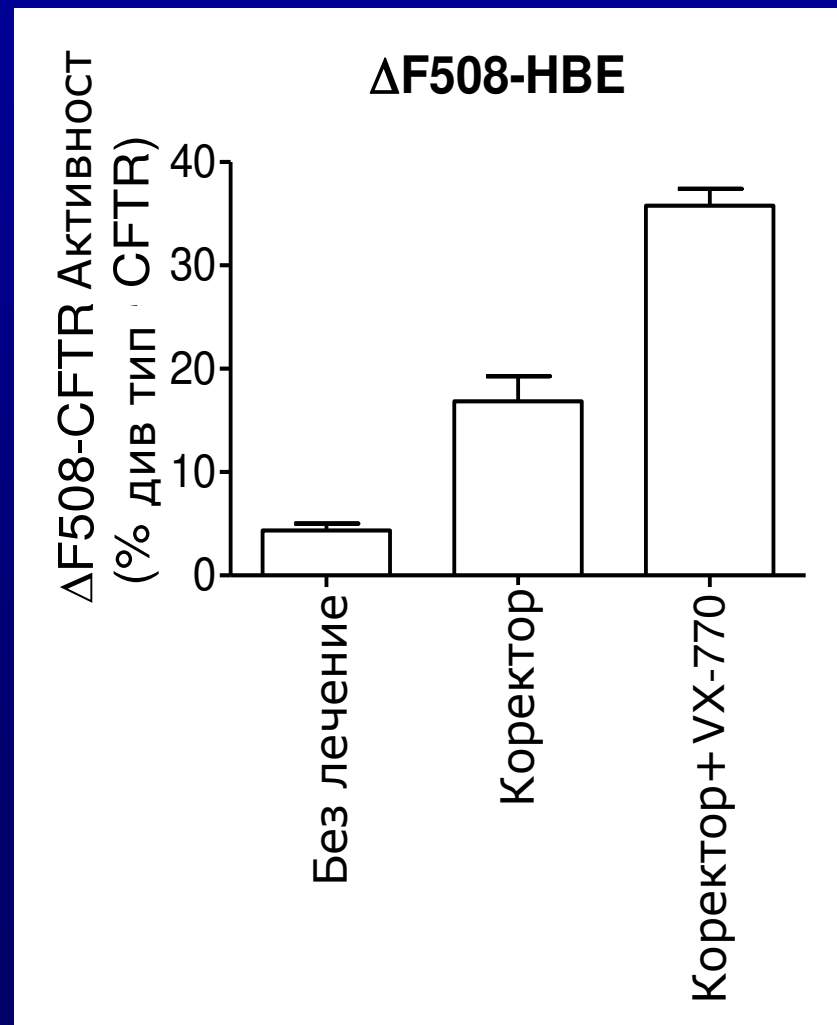
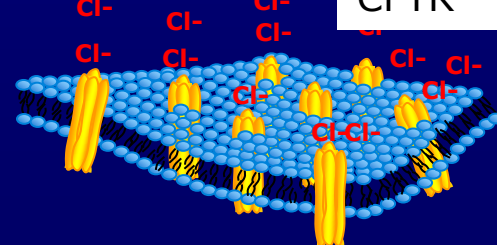
Ефект на коректора и потенциатора върху активността на $\Delta F508$ CFTR



Коректор: повишава броя и функциите на $\Delta F508$ -CFTR на клетъчната повърхност



VX-770: повишава отварянето на корегирания $\Delta F508$ -CFTR



HBE - човешки бронхален епител

VX-770 и VX-809 Етап на разработка

VX-770:

- Продължава анализа на проучването от фаза 2a
- Проучвания в трета фаза са започнали май 2009
рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано

VX-809:

- Фаза 1 проучвания със здрави доброволци
- Фаза 2 проучване за безопасност при delF508 пациенти през 2009

Патофизиологична каскада

Лечение

Аномален ген



Аномален CFTR



Абнормно движение през
клетката на натрий
хлор и вода



Абнормен гъст
и сух мукус

Обструкция
На бронхите

задебелен мукус

ПОРОЧЕН КРЪГ

Инфекция

Освобождаване на
протеази и ДНК

Възпаление

Прогресивно разрушаване
на белодробната тъкан

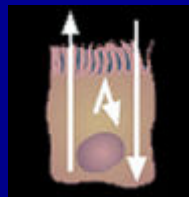
Дихателна недостатъчност



Подмяна на гена



Подмяна на белтъка
Лечение на начина на
разчитане на гена



Модулатори на йонните канали
Възстановяване на течността
на повърхността на ДП



Муколитици

Техники за почистване на
мукуса

Антимикробни медикаменти

Противовъзпалителни агенти

Белодробна трансплантация

Поправка на водно-солевия баланс

ДОСТЪПНИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ	ФАЗА 3 (крайни проучвания)	ФАЗА 2 (проучвания при хора и за безопасност)	ФАЗА 1 (проучвания за безопасност)	ПРЕДКЛИНИКА (лабораторни проучвания)	ИЗСЛЕДВАНЕ (намиране на потенциално лекарство)	
		PTC124	Compacted DNA Vertex Potentiator VX-770 Vertex Corrector VX-809 Curcumin			Генна терапия
	Denutofosol	Molli-1901 SPI-9811 Bronchitol				CFTR спасение на белтъка
	Hypertonic Saline		GS9411			Възстановяване на йонния транспорт
		DHA Oral N - acetylcysteine Simvastatin	HE - 2000 Hydroxychloroquine Pioglitazone Inhaled Glutathione Sildenafil			Противо-възпалителни
	Ibuprofen					Регулиране на мукуса
	Pulmozyme AZLI Azithromycin		BAY G3939 Kalobios KB001 MP - 376 SLIT - amikacin TIP [TOBI Inhaled Power] GS 9310/11 Inhaled Cyclosporine Pancreatin Products			Противо-инфекциозни
						Транс-Хранене плантация
						AquaDEKs (Yasoo) Tasvea

Дефунзол

- P2Y2 активатор

активиране на алтернативните хлорни канали

подобрене на покриващата течност на ДП

подобрене на мукоцилиарния транспорт

страничен ефект: временно

понижение на FEO_1

INSPIRE 

Фаза 3 на проучване на
дефунзол при муковисцидоза

TIGER-1 Резултати

Транспорт на
I оми за
G енериране на
E пително
R ехидриране



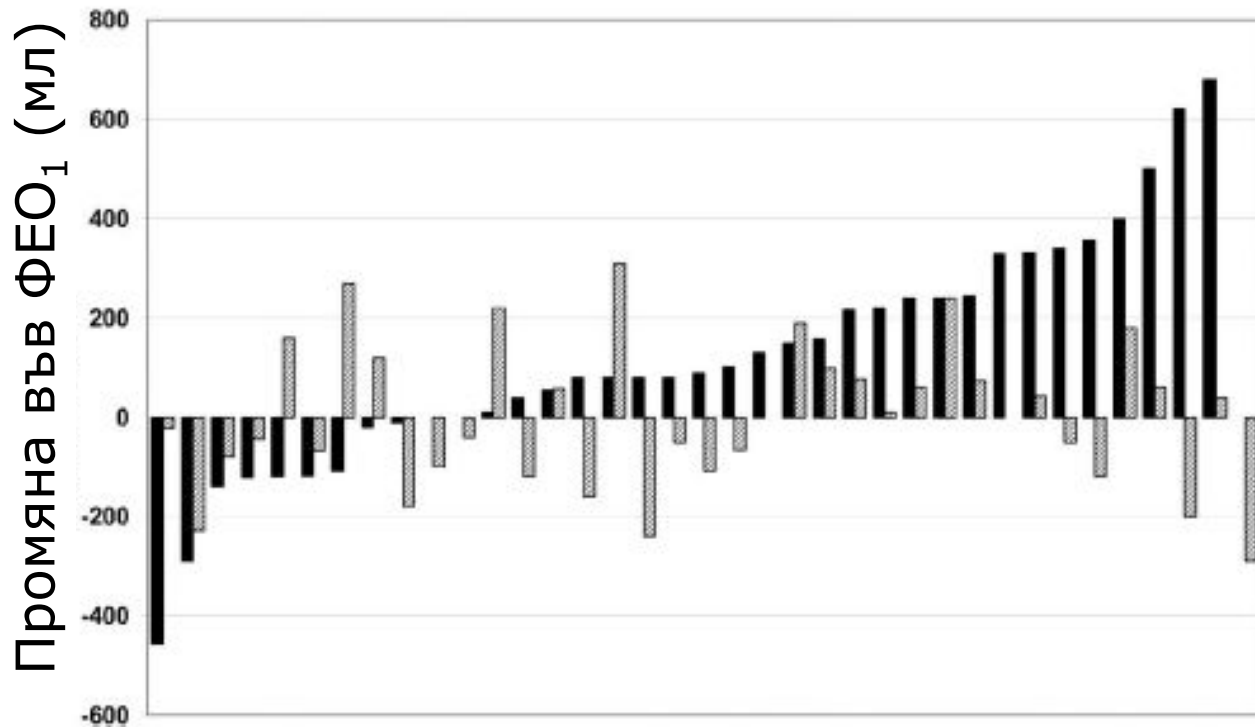
Средно изменение в изходното FEO_1 по време на TIGER1



ПИС= промяна от изходната стойност

'Бронхитол' = манитол въглехидрат привличащ водата

По-добра белодробан функция



M P

Chest 2008

A current challenge for investigators and patients

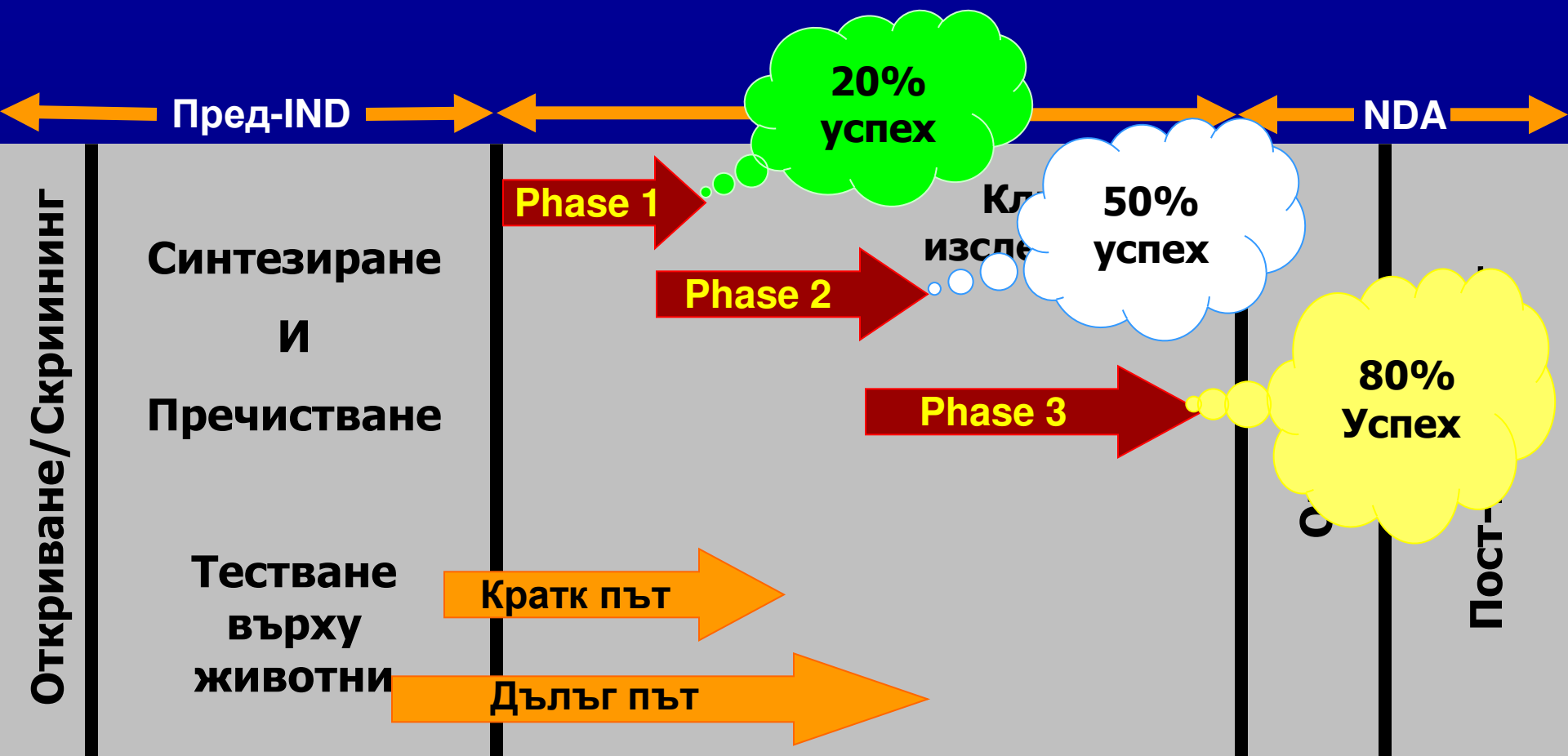
- One goal is a better way to measure improvement
 - Nasal Potential Difference testing
 - ‘Lung clearance index’
a more accurate lung function test
- We want better drugs
- We want quality and efficient research
 - A European network for CF research
- A lot of work for investigators and patients

Нашата цел е да
'излакуваме'
муковисцидозата

Реалистични очаквания

Не знаме предварително кое лекарство
ще е успешно в бъдещото лечение на
Муковисцидозата

Нови лекарства



средно: 5-7 години

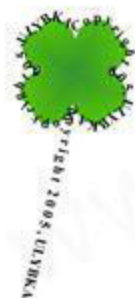
Средно: 6-7 години

Средно: 1 год.–Стандартно

Средно: 6 мес–Приоритетно

NDA – ново лекарство - приложение

IND – ново лекарство в проучване



<http://www.ecards-passion.net>

на добър час