

A CISZTÁS FIBRÓZIS

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI NAPJAINKBAN

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

ELŐZMÉNYEK

A 2023. évi gyermektüdőgyógyász kongresszuson áhitattal hallgattam a cisztás fibrózis (CF) hazánkban történő legmodernebb kezeléséről beszámoló világszínvonalú előadásokat. Nagyon zavart, hogy én ott hallottam először erről és arról is, hogy léteznek a tüdőben számomra ismeretlen sejtek: ionociták¹.

Elkezdtem e témáról magyar nyelvű cikkeket keresni, persze nem találtam. Pontosabban, egyet kaptam *Laki István* főorvostól, de az a CFTR (CF transmembran conductance regulator) mutáció hármas kombinációval történő kezelését csak olyan szempontból érintette, hogy annak bevezetése (mivel klinikailag látványosan eredményes) a betegek táplálékfelvételét is jelentősen befolyásolni fogja². Nekifogtam hát angol nyelvű közleményekből pótolni a hiányosságaimat. Azt gondoltam, talán van rajtam kívül is néhány olyan kolléga, aki nem annyira tájékozott ezen a téren, mint az előadók voltak. Az ő kedvükért (meg a saját okulásomra) írtam ezt az összefoglaló közleményt.

MUKOVISZCIDÓZIS (CISZTÁS FIBRÓZIS)

A mukoviszcidózis a leggyakoribb „ritka” betegség, az európai népességben kb. 1:2000 a gyakorisága. Kórélettani alapja az, hogy annyira sűrű váladék termelődik minden mirigyben,

hogy az idővel eltömeszeli a mirigyek kivezető járatait, aminek súlyos tüdőkárosodás, emésztési zavar, reprodukciós nehézségek és korai halál a következménye. A betegséget a másodlagosan kialakult ciszták miatt napjainkban már cisztás fibrózisnak nevezik. Autoszomális recesszív módon öröklődik és populációs vizsgálatok alapján már 1985 előtt is sejtették, hogy egy bizonyos gén mutációja okozhatja. Azt viszont senki sem tudta, hogy hol van ez a gén és milyen fehérjét, és főleg milyen funkciót kódol. Mivel az ok 1989-ig ismeretlen volt, a kezelés során csak az igen gyorsan kialakuló és megállíthatatlanul súlyosbodó tünetek mérséklésére törekedhettünk.

CISZTÁS FIBRÓZIS GÉN A 7-ES KROMOSZÓMÁN

1985. november 28-án, közvetlenül egymást követő oldalakon három rövid cikk jelent meg a *Nature*-ben³⁻⁵, melyben három különböző nemzetközi szerzőcsoport azt írta le, hogy megtalálták a CF gént a 7-es kromoszóma hosszú karjának középső részén, a q22-es régióban. (A szerkesztők valószínűleg az esetleges későbbi prioritási viták megelőzése érdekében tették közvetlenül egymás mellé a kéziratokat). Ekkor természetesen még nem tudták, hogy mi ez a gén és milyen fehérjét kódol.

A CFTR GÉN FELFEDEZÉSE

Jelentős áttörést hozott 1989. Most is (akár csak 1985-ben a Nature-ben) közvetlenül egymás mellett jelent meg három cikk a Science 1989. szeptember 8-i számában. Ezekben írták le, hogy nem csupán megtalálták a CF súlyos tüneteinek a kialakulásáért felelős gént, de azt analizálni is tudták. A három szerzőcsoport tudott egymás munkájáról (nemcsak közös munkahelyek, hanem név szerint közös szerzők is szerepelnek bennük), sőt szinte biztos, hogy szoros kooperációt folytattak.

Korábbi cikkeim kapcsán már megfigyelhette a kedves olvasó, hogy igyekszem minden témában magyar kollégákra is hivatkozni. Most is ezt teszem. Nagy örömmel láttam, hogy *Zsiga Márta* kolléganőnk, aki 1989-ben a világ talán leghíresebb gyermekkórházában, a torontói Hospital for Sick Children-ben dolgozott, részt vett a sorrendben első közleményt létrehozó munkacsoport kutatásaiban. Ők dolgozták ki annak a módszerét, hogyan kutatható fel egy olyan gén, amelyikről alig van információnk. Mindössze annyit tudtak, hogy a 7-es kromoszómán kell keresni. Itt több, különböző módszerrel átvizsgálták a közel 280 nukleotid párt, és megkeresték azokat a szekvenciákat, amelyek több állatfajtában azonosak voltak (konzerválódtak). Sok új eljárás kidolgozása után négy érdekes régiót találtak⁶.

E módszer felhasználásával *Riordan és mtsai.* már azt is megállapították, hogy a keresett fehérjét nagyjából 6500 nukleotid kódolja, 1480 aminosavból áll és két, egymáshoz hasonló részből tevődik össze. Az egyik a membránnal van kapcsolatban, a másik (valószínűleg) az ATP kötésért felel. Nagymértékben hasonlított más, membránnal összefüggő proteinekhez és megállapítható volt, hogy a membránon keresztül zajló ion-transzportban vesz részt. Ez a keresett fehérje (aminek a génjét megtalálták) a CF transzmembran conductance regulator (CFTR). CF-ben szenvedő betegek mintáit vizsgálva azt is felismerték, hogy az első lánc közepe táján három bázispár eltűnt, ami egy fenilalanin aminosav kiesését okozta⁷.

Kerem (ő a neve ellenére nem magyar) és munkatársai (melyek közül többen az előző két közleményben is társszerzők voltak) összefoglalták a tudnivalókat. Megállapították, hogy a fenilalanin a fehérjelánc 508. helyéről hiányzik és ez a mutáció a CF-ben szenvedő betegek kb. 70%-ára jellemző, de a génben több más mutáció is lehet⁸.

E három cikk forradalmi jelentőségét felismerve a Nature szerkesztősége folyóiratuk 1989 novemberi számában a „Monitor” rovatban (mely arról nevezetes, hogy bármely más folyóiratban is megjelenő tudományos felismerés közül az azévi legjelentősebb néhányat referálja) együttesen méltatta e három közlemény várható hatását a gyógyszeriparra, a betegek kezelésének jövőjére és más, hasonlóan rejtélyes gének „megkeresésére”.

A CFTR MŰKÖDÉSE

Később kiderült, hogy a CFTR aminosavlánc csak akkor lesz működőképes, ha foszforilálódik (ehhez cAMP-re van szükség), átalakul glikoproteinné és összehajtogatódik. Ha ez nem következik be (pl. mutáció miatt), akkor sejten belül „összegubancolódik”, nem jut ki a sejt felszínre és még ha valamennyi ki is jutna, az nem lesz működőképes. Ez az eset fordul elő például a leggyakoribb (F508del) mutációban is⁹.

Dalemans és mtsai. 1991-ben már tudták, hogy a CF oka az epitheliális kloridion-transzport károsodása, amelyet egy membránprotein mutációja idéz elő. Ez a fehérje a már említett CFTR. Az F508 CFTR mutáció megakadályozza a glikoprotein érését és a sejten belüli normális helyre történő vándorlását. Ez a mutáció a cAMP által aktivált kloridcsatorna csökkent aktivációját is okozza. Az 1991 decemberében a Nature-ban közölt levelükben azt is megállapították, hogy (ha ki is jut valamennyi CFTR a sejt felszínére) a csatorna rövid ideig van nyitva és a normálisnál sokkal hosszabb ideig van zárva. Így az F508 mutációnak két fontos következménye van: a CFTR abnormalis transzlokációja és abnormalis funkciója⁹.

A következő fontos cikk¹⁰ első szerzője *Lukács Gergely*, aki 1993-ban a kanadai CF Alapítvány posztdoktori ösztöndíjasaként a torontói Hospital for Sick Children-ben dolgozott (akárcsak *Zsiga Márta* 1989-ben). Munkatársaival azt állapította meg, hogy az F508 mutáció nemcsak a CFTR plazmamembránhoz való szállítását akadályozza meg, hanem a stabilitását is károsítja. Ennek a mutánsnak a féléletideje a plazmamembránon alig 4 óra, míg a „vad” (vagyis nem mutáns) fehérjéé több mint 24 óra.

2017-ben a *Cell*-ben – *Csanády László* kollégánk társszerzőségével – látványosan szép, háromdimenziós molekulaszervezeti képekkel illusztrált cikk jelent meg a Rockefeller University munkatársaitól a CFTR ioncsatorna molekuláris szerkezetéről¹¹. A vizsgálatok egy részét krio-elektronmikroszkóppal végezték, aminek eredményeként a defoszforilált csatorna 3,9 angströmös képét tudták bemutatni. A cikkben azt is elmagyarázzák, hogyan működik a csatorna nyitása és zárása, azt milyen – molekulán belüli – helixek irányítják.

Egy kaliforniai gyermekgyógyász, *Paul M. Quinton* 2008-ban a *Lancet*-be küldött egy figyelemfelkeltő cikket. Abból indult ki, hogy a CFTR anion-csatorna nemcsak a kloridion, hanem a bikarbonát szállításáért is felelős. Ha pedig nem kerül elegendő bikarbonát a mucinba, akkor az nem tud vizet szívni magába és nagyon sűrű marad. Azt javasolja, hogy ne csak a kloridion szállítással foglalkozzanak a gyógyszergyárak, hanem törekedjenek a bikarbonát kiválasztás normalizálására is¹².

A CFTR RENDELLENESSÉG FAJTÁI

2013 januárjában *Boyle* (Johns Hopkins University, USA) és *Boeck* (Leuven, Belgium) kiváló összefoglalót írtak a CF-ben kialakuló CFTR elégtelenség különböző okairól¹³. A CFTR mutációjának hat osztályát különböztetik meg. Az I-es osztályban egyáltalán nem keletkezik működőképes CFTR, mert a gén nukleotidláncába idő előtt belépő stop jelzés ezt megakadályozza. Ezt hívják nonsense mutációnak. Erre leg-

jobb példa a Gly542X és az SArg553X mutáció. Ugyancsak az I-es csoportba tartozik az is, ha kromoszóma deléció miatt nem keletkezik funkcióképes CFTR. A II-es típusú mutáció a leggyakoribb, ide tartozik a CF-es betegek csaknem 90%-a. Ez esetben nem alakul ki a molekula megfelelő térszerkezete, ezért csak nagyon kevés jut ki a sejtfelszínre, és ami kijut, az is alig képes az anionokat átengedni. Erre példa a Phe508del-CFTR. A III-as osztályra az jellemző, hogy a kloridcsatorna csak nagyon rövid ideig van nyitva. A Gly551Asp a leggyakoribb ilyen mutáció. A IV-es osztályú mutáció esetén a CFTR kijut ugyan a sejtfelszínre, de még akkor sem járható át, ha nyitva van. Erre példa az Arg117His és az Arg347Pro mutáció. Az V-ös csoportban nincs hatékony CFTR produkció, amit valamilyen intron mutáció okoz. A VI-os csoportra az jellemző, hogy a sejtfelszínre kijutott érett CFTR-nek csökkent a stabilitása (ez kifejezetten ritka mutáció).

Boyle és Boeck a különböző mutációk (2012. évi) kezelési lehetőségeiről is írnak. Az I. csoportban a kóros CFTR gént kellene pótolni. Erre történt is kísérlet a DNS – lipid-vektorban, havonta történő – belélegeztetésével. A másik lehetőség az idő előtti stopjelet figyelembe nem véve, továbbmásolni a kódot. Erre is volt próbálkozás, például Gly542X esetében az ataluren nevű kismolekulával, de ez a vizsgált 238 betegnél nem eredményezett észlelhető javulást. A III-as mutációra kifejlesztett ivacaftor (VX-770), amely megnyújtja a CFTR „nyitva tartási idejét”, szájon át, napi kétszer adva, nagyon hatékony a Gly551Asp mutációban szenvedő CF-es betegeken. A III-as mellett a VI-os mutációban is jó lehet, de a leggyakoribb (II-es típusú) mutációban (például Phe508del esetén) önmagában adva hatástalan. Abban az időben ismert volt már a lumacaftor (VX-809) és a tezacaftor (VX-661) is. Ezek a kismolekulák meg tudják növelni a Phe508del-CFTR sejtfelszínre jutását, de magukban ezek sem elegendőek. Már akkoriban felmerült annak a lehetősége, hogy együtt adják az ivacaftort a lumacaftorral, hogy a sejtfelszínre jutott CFTR tovább maradjon nyitva.

AZ IONOCITÁK FELFEDEZÉSE

2018 augusztusában a Nature-ben két, egymással kollaborációban készült cikk jelent meg egy új, eddig nem ismert sejtféleség felfedezéséről és jellemzéséről^{14,15}. Emberi hörgőhámsejtek és egérből származó légcsőhámsejtek vizsgálata során egy olyan új (nagyon ritkán előforduló) sejtet fedeztek fel, aminek a felszínén Foxi1, a V-ATP-ase enzimnek egy alegysége és a CFTR mutatható ki. Ezt a sejtet a Novartis munkatársai pulmonális ionocitának nevezték el¹⁴. Ennek az elnevezésnek az volt a háttere, hogy korábról már ismert volt egy hasonló genetikai kódú sejtféleség, melyet a halak kopoltyújából és az afrikai körmös béka (*Xenopus*) bőréből mutattak ki, és annak az volt a funkciója, hogy az iontranszportot és a pH-t szabályozza (másik neve: mitokondriumban gazdag sejt volt).

Velük egyszerre, ugyanezen a témán sok más (a cikk szerint 29, elsősorban amerikai) kutató is dolgozott. Ők is leírták ezt a nagyon ritka sejtféleséget (a hörgőhámsejtek kevesebb mint 1%-a), és azt is megállapították (egereken), hogy ha nem tartalmazzák a Foxi1-et, akkor elvesztik a CFTR kiválasztásukat is, és ennek következtében a légúti mucin összetétele olyanra változik, amilyen a CF-es betegekben figyelhető meg. Azt is leírták, hogy az ionocitákat, hasonlóan a hörgőben (ugyancsak nagyon ritkán) található neuroendokrin sejtekhez, a bazális progenitor sejtek folyamatosan pótolják. Egyébként ezek az ionociták felelősek az egész tüdő CFTR termelésének több mint feléért¹⁵.

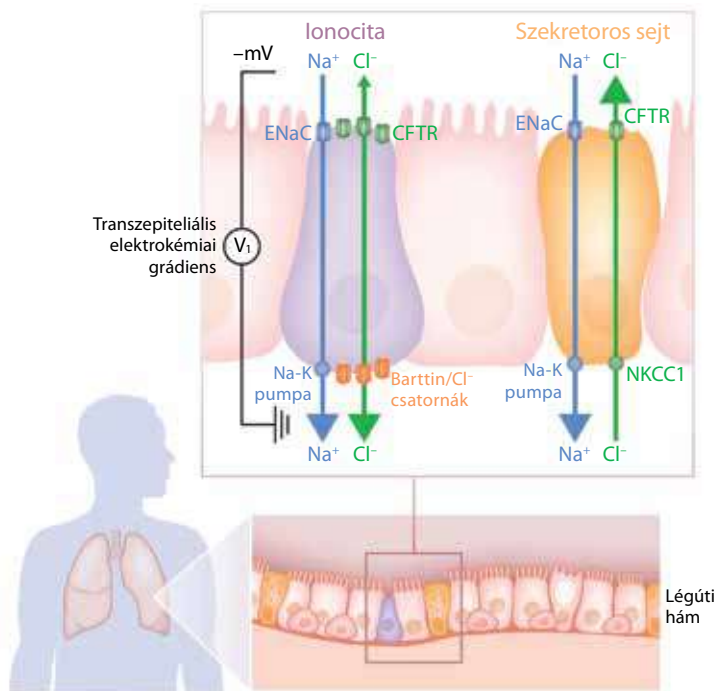
2023-ban újabb jelentős előrelépés történt. Amerikai kutatóknak (többségük a Harvard egyetemen vagy a bostoni gyermekkorházban dolgozott) sikerült *in vitro*, a beteg vérből nyert őssejtekből humán pulmonális ionocitákat előállítani és tenyésztetni¹⁶. Azt már korábban megállapították, hogy *in vivo* az elsődleges bazális sejtekből származnak az ionociták prekursorai. Azáltal, hogy mind egészséges egyenektől, mind CF-es betegekben származó őssejtekből elő tudtak állítani ionocitákat, jó lehetőséget teremtettek az alap kutatások és az e sejtire ható gyógyszerek fejlesztése számára.

Yuan és munkatársai a vadászmenyétet használták modellállatként a pulmonális ionociták vizsgálatához. Azért nem az egereket, mert korábban azt figyelték meg, hogy a CFTR mutációja a sertéseken és a vadászmenyétéken az emberekhez hasonlóan spontán bakteriális kolonizációt hoz létre a tüdőben, míg az egerekben ez nem történik meg. Az is igaz, hogy az egerekben nincs is ionocita a hörgőkben, csupán a trachea felső szakaszán. Kiderítették, hogy az ionocitáknak három altípusa létezik és mind a vadászmenyétékben, mind az emberekben nagyrészt ezek felelnek a CFTR dependens kloridion és bikarbonát transzportért¹⁷.

Ugyancsak 2023-ban, a *Journal of Clinical Investigation* című lapban jelent meg *Lei és munkatársai* cikke, melyben leírták, hogy a CFTR-t és a kloridcsatorna béta-alegységét (ezt ők bartinnak nevezik) expresszáló ionociták a légúti epitheliumon keresztül történő klorid visszaszívódást, míg a bazális és (az ugyancsak CFTR-t hordozó, de az ionocitáknál sokkal gyakoribb) szekretoros sejtek a klorid szekréciót végzik¹⁸. Tehát a tüdőben a kloridion CFTR által mediált abszorpcióját és szekrécióját különböző sejtféleségek látják el, aminek figyelembevétele a CF-ben szenvedő betegek jövőbeli molekuláris terápiáját befolyásolhatja (1. ábra).

Ehhez a cikkhez a szerkesztőség nevében *Burkhard Tümmler* írt rendkívül alapos, didaktikus és jövőbe mutatóan derűlátó kommentárt¹⁹. Elismétli, hogy a CFTR egy anioncsatorna regulátor és nemcsak a klorid, hanem kisebb mértékben a bikarbonát áramlását is befolyásolja, ezáltal az intra- és extracelluláris pH-t is szabályozza. A légutakban a CFTR-t nemcsak az ionociták (amelyek a légúti hámsejteknek csak 0,3%-át képviselik) választják ki, hanem kb. ugyanilyen össz mennyiségben a sokkal gyakoribb szekretoros mirigysejtek is.

Az ionociták nemcsak CFTR-t, hanem Foxi1-et is hordoznak a felszínükön. Ez a Foxi1 szabályozza más iontranszporterek (például a V-ATPase protonpumpa) működését is. A légutak felületén levő folyadék felszívását az ionociták végzik, de csak akkor, ha az epitheliális



1. ábra: A CFTR szabályozza a kloridion mozgását az emberi tüdő ionocitáiban és szekretoros sejtjeiben. A légúti hám arányaiban kevés ionocitát tartalmaz, de ez a sejttípus rendelkezik a legmagasabb CFTR expresszióval a légúti sejtek közül. Összehasonlításképpen, a szekretoros sejt a domináns sejttípus, amely CFTR-t expresszál a légúti hámfelszínen. Fiziológias klorid koncentrációk esetén a transzepiteliális elektrokémiai gradiens hatására az ionocitán keresztül megvalósul a klorid felszívódása (abszorpció), aminek során az apikális CFTR csatornán és a bazolaterális barttin/Cl⁻ csatornán keresztül áramlanak a kloridionok. A légúti epitheliumon átívelő elektromos gradienst az apikális epitheliális Na-csatorna (ENaC) generálja, a bazolaterális Na-K pumpa pedig a klorid felszívódásában játszik szerepet. Mindezek lehetővé teszik a pulmonális ionociták számára, hogy folyadékot szívjanak fel az apikális sejt felszíni folyadékból. Ezzel szemben a szekretoros sejtek kloridionokat importálnak a bazolaterális NKCC1-en keresztül, és kloridot szekretálnak az apikális CFTR csatornán keresztül. Ezekben a sejtekben az apikális ENaC és a Na-K pumpa együtt hozza létre a nátrium felszívódását. Jól látható, hogy a CFTR ellentétes funkciókat lát el a két sejttípusban. (Lei és munkatársai nyomán)⁹

Na-csatorna is működik. Az ionociták felszínén egy jelzőmolekula is van, ami kizárólag erre a sejtféleségre jellemző. Ezt barttin fehérjének nevezik, és a kloridcsatorna béta-alegységének felel meg.

A klorid és folyadék abszorpció az ionocitákon keresztül történik. A folyamatban a CFTR mellett a barttin-kloridioncsatorna, valamint az epitheliális Na-csatorna és a Na-K pumpa is részt vesz. A légúti epitheliumban (igen nagy arányban) lévő szekretoros sejtek végzik a klorid és a bikarbonát kiválasztását a lumen felé, ezáltal szabályozzák a légutak felületén levő folyadék mennyiségét. A klorid áramlás a sejteken keresztül a sejt két „vége” (a felszíni és a bazális) közti elektromos gradiens alapján történik. Tehát, ha a szekretoros sejtek kiválasztó tevékenységét normalizáló gyógyszerekkel rendelkezünk, az újabb lehetőség lenne a CF-es betegek kezelésére¹⁹.

KORAI PRÓBÁLKOZÁSOK

A CFTR NONSENSE MUTÁCIÓ KEZELÉSÉRE

A CFTR nonsense mutáció esetén az okozza a „hibát”, hogy egy stop jelzés (ez lehet UAA, UAG, vagy UGA bázis triplet) a szükségesnél hamarabb szakítja meg a CFTR fehérje előállítását, így az működésképtelen lesz. Elsőként Howard és mtsai. jöttek rá arra 1996-ban, hogy az ilyen mutációban (pl. a G542X) szenvedő CF-es betegek CFTR működését aminoglikozid (pl. gentamycin) antibiotikummal javítani lehet²⁰.

Az már ismert volt, hogy a CF-ben szenvedő betegeknek nemcsak a hörgőváladékuk sokkal sűrűbb a normálisnál, hanem a hasnyálmirigyük kivezető csöve és a férfiak vas deferense is eltömődhet.

Zsembery Ákos honfitársunk pedig 2002-ben (bécsi és páduai munkatársaival) azt írta le, hogy ugyanez igaz az epevezetésekre is²¹. *In vitro* sejtenyészetben egyrészt egészséges egyéntől, másrészt CF-ben szenvedő egyéntől származó kolangiocitákat vizsgált. A CF-es betegük speciális mutációban szenvedett. Egyik génje a leggyakoribb F508 mutációt, a másik viszont a nonsense G542X mutációt hordozta. Egyrészt azt állapították meg, hogy a CF-es betegből származó kolangiociták kevesebb bikarbonátot szekretáltak, mint az egészségesek, másrészt azt, hogy gentamycin a cAMP aktiválásán keresztül, helyreállította a klorid és a bikarbonát szekréciót. Ennek alapján úgy vélték, hogy a nonsense mutációban a gentamycin kezelésnek klinikai jelentősége lehet.

A következő évben egy másik szerzőcsoport (köztük az akkor a University of Alabama munkatársaként dolgozó *Bebok Zsuzsanna* honfitársunk is) megerősítette azt a megfigyelést, hogy a stop mutációban szenvedő CF-es betegek CFTR funkcióját korigálni lehet gentamycinnel²².

2008-ban izraeli kutatók a nonsense mutációk kezelésére (Izraelben ez a mutáció a CF-es betegek több mint felében van jelen) már nem gentamycint, hanem egy PTC124 nevű, szájon át adható, kis molekulású, nem aminoglikozid anyagot használtak, súlyos mellékhatás nélkül²³.

2023 júniusában német és amerikai szerzők tollából a nonsense mutáció – lipid nanorészecskébe csomagolt – szuppresszor hatású tRNS-sel történő kezeléséről írott cikk is megjelent (2021 júliusában küldték be a *Nature* szerkesztőségébe és két év múlva közölték...) ²⁴. Ez a kezelésmód még nem terjedt el.

Ugyanígy nem terjedt el a másik (2004 decemberében publikált) génbevitelen alapuló módszer sem (a CFTR génjét kódoló DNS darabot cseppentettek a CF-es betegek orrába) ²⁵.

EREDMÉNYES PRÓBÁLKOZÁSOK A CISZTÁS FIBRÓZIS OKI KEZELÉSÉRE

A 2009-ben rendezett észak-amerikai CF konferencián az egyik gyógyszergyár (Vertex Pharmaceuticals) egy új kezelési lehetőség alapjait ismertette. Abból indultak ki, hogy meg kell javítani a nem működő CFTR csatornát. Ennek egyik lehetséges módja, hogy a sejtfelszín már elérő néhány csatorna ionáteresztő képességét megpróbálják növelni, azok teljesítményét „potenciálni”. Ezek a szerek a potenciátorok. A másik megközelítés szerint azt kell elérni, hogy minél több (akár rossz minőségű, mutáns) csatorna legyen a sejtfelszínen, így azokon minél több anion tudjon áthaladni. Az ilyen típusú szereket korrektoroknak nevezték el. Ezen a 2009-es kongresszuson mindkét lehetőségre mutattak be egy-egy példát. Készítettek egy VX-770 kódjelű potenciátort és egy VX-809 nevű CFTR korrektort. Azt a szerény célt tűzték ki, hogy megpróbálják elérni a normális csatorna aktivitás 10–25%-át. Ugyanis azok a betegek, akik ennél nem súlyosabb eltérésben szenvednek, aránylag „enyhe” CF-esek. Arra törekedtek, hogy a gyógyszerük lehetőleg a leggyakoribb mutációban, az F508del-ben szenvedőkre (is) hasson, emellett legyen szelektív és szájon át bevéve is jól hasznosuljon. Ilyen mutációban szenvedő betegek biopsziával nyert hörgőhámsejtjeiből *in vitro* sejtenyészetet készítettek, és ezen azt tapasztalták, hogy a VX-809 hatására nőtt a sejteken keresztül a cAMP által közvetített kloridion szekré-

ció. Ugyanebben az *in vitro* rendszerben azt is megfigyelték, hogy az általuk kifejlesztett potenciátor (VX-770) additív módon fokozza a VX-809 hatását ²⁶.

Ugyanez a munkacsoport ugyanezen év novemberében az amerikai tudományos akadémia szaklapjában már a G551D mutációban – ez a betegek kevesebb mint 5%-át érinti, de Izraelben 50%-os gyakoriságú – szenvedő CF-es betegektől nyert sejtenyészeten VX-770-nel (ami egy potenciátor) elért nagyon kedvező eredményekről számolt be ²⁷. E gyógyszer hatására a kloridion szekréció a korábbi tízszeresére nőtt, vagyis elérte a normál érték 50%-át.

Miként az várható volt, 2010-ben már 39 felnőtt, G551D-CFTR mutációban szenvedő CF-es beteg 28 napig, különböző adagú VX-770-nel történő kezeléséről számoltak be ²⁸. Létezik a mutációnak olyan formája, ami megengedi, hogy a beteg CFTR eljusson a sejtfelszínig, de ott nem működik, nem engedi át a klorid és a bikarbonát anionokat. Ilyen pl. a G551D mutáció is, amit az okoz, hogy az 551. aminosav helyén egy glicin aszpartátsavra cserélődik. Azt tapasztalták, hogy a napi 2×150 mg VX-770-nel kezelt betegek verejtékklorid értéke átlagosan 59,5 mmol/L-rel csökkent, vagyis elérte az egészséges normál érték felső határát. A mellékhatások általában nem voltak súlyosak, egyszer sem kellett miattuk a kezelést megszakítani. Egy betegnek kiütése lett és egy másik, diabéteszes betegnél megemelkedett a vér- és a vizeletcukor szintje. A FEV₁ érték a 28 nap alatt átlagosan 8,7%-kal nőtt. A kezelést amerikai városok vezető intézeteiben végezték és a közleményt ezek elismert kutatói írták (a Vertex támogatásával).

2009 júniusa és 2011 januárja között egy másik, sok szerzőből álló nemzetközi munkacsoport is vizsgálta a VX-770 (ezt ők nevezték el ivacaftornak) hatását a G551D mutációban szenvedő CF-es betegeken ²⁹. Mivel ez egy ritka mutáció (az összes beteg kevesebb mint 5%-át érinti), sok ország összefogására volt szükség ahhoz, hogy találjanak 167 ilyen beteget. 84-en 24 hétig naponta 2×150 mg ivacaftort kap-

tak, míg a 83 kontroll személy az addigi kezelése mellé naponta kétszer placebót kapott. Az eredmények látványosan jók lettek. A kezelték FEV₁ értéke átlagosan 10,4%-kal javult a 24. hétre, mialatt a kontrolloké 0,2%-kal csökkent. 48 hét alatt a placebo csoportban (44 személy-nél) összesen 99 exacerbáció fordult elő, míg a 28 kezelnél 47 exacerbáció volt. A kezelték közül 11 került kórházba (összesen 21 alkalommal), a kontrollcsoportból 23 (összesen 31x). A kezelték életminősége 5,9 ponttal javult, a kontrolloké 2,7 ponttal csökkent. A kezelték verejtékklorid koncentrációja a normális szintre (47,8 mmol/L-re) csökkent, míg a kontrolloké 100 maradt. A kezelték testsúlya 3,1 kg-mal nőtt, a placebo csoporté csak 0,4-del. Mindez a kedvező változás már két hét után kialakult és 48 hétig (azaz végig, amíg kapták a kezelést) kitartott²⁹. Ezt úgy érték el, hogy annak a kevés CFTR-nek, amely elérte a sejtfelszínt, megnyújtották a „nyitvatartási idejét”.

Ugyancsak 2011 novemberében jelent meg a Vertex kutatóinak a közleménye egy másik támadásponton ható készítményről, amivel azt akarták elérni, hogy minél több CFTR jusson ki a sejtfelszínre. A vizsgálat során a leggyakoribb mutációban (F508del) szenvedő CF-es betegektől nyert hörgőhámsejtek tenyészeit kezelték egy általuk VX-809-nek nevezett anyaggal. Ezt a vegyületet több mint 164 ezer kismolekula közül választották ki. Igazolni tudták, hogy ennek hatására a hibás F508del CFTR kijut az endoplazmatikus retikulumból, eljut a Golgi-készülékbe, ott megtörténik a glikozilációja és onnét az érett CFTR kijut a sejtfelszínre. *In vitro* a nem CF-es, egészséges hörgőhámsejtek kloridion kiválasztásának a 14%-át érték el. Ha a VX-809-hez hozzáadták a VX-770-et (ivacaftor), akkor a normál klorid kiválasztási érték 25%-át tudták elérni az F508del (a leggyakoribb) mutációból származó sejteken is³⁰.

A 2012 januárjában egy 30 szerzőből álló nemzetközi kutatócsoport (amerikai, német, holland és belga intézetekből) 89 F508del mutációban szenvedő CF-es felnőtt 28 napos VX-809 kezeléséről számolt be. Különböző adago-

kat kaptak szájon át, és azt tapasztalták, hogy napi 1x100 vagy 1x200 mg szignifikánsan csökkentette a betegek verejtékklorid szintjét. Ilyen rövid kezelés alatt a légzésfunkciós értékekben vagy a betegek közérzetében nem figyeltek meg javulást. Váratlan, a kezelés abbahagyását szükségessé tevő mellékhatás nem volt³¹.

KEZELÉS KETTŐS KOMBINÁCIÓVAL

Boyle és munkatársai 2014-ben a lumacaftor-ivacaftor kombinációs kezelést már Phe508del-CFTR mutációban szenvedő betegeken is kipróbálták. A világ 24 CF központjából összesen 188 beteg vett részt a vizsgálatban. Az 56 napos kezelés alatt a homozigóták FEV₁ értéke átlagosan 7,7%-kal javult ($p=0,003$), a verejtékklorid koncentrációjuk 9,1 mMol/L-rel csökkent ($p<0,001$). A mellékhatások (ezek nagyrészt légútiak voltak) gyakorisága és súlyossága ugyanaz volt, mint a placebo csoportban³².

A következő (a Vertex gyógyszergyár által támogatott és a világ minden tájára kiterjedő) vizsgálatban már 1108, 12 évesnél idősebb homozigóta Phe508del mutációban szenvedő CF-es beteg vett részt³³. Ők is a lumacaftor (VX-809, CFTR korrektor) + ivacaftor (VX-770, CFTR potenciátor) kombinált kezelést kapták 24 hétig. Kezdeti FEV₁ értékük átlagosan az elvárható érték 61%-a volt. a kezelés hatására ez 4,3–6,7%-kal javult. Betegségük exacerbációja 30–39%-kal ritkábban fordult elő, kórházba is ritkábban kerültek, mint a kontrollok és intravénás antibiotikus kezelésre is ritkábban szorultak. BMI indexük szignifikánsan jobban nőtt, mint a placebo csoporté. A verejtékklorid változást nem vizsgálták. Összefoglalva azt állapították meg, hogy ez a kombinált kezelés kedvezően befolyásolja a Phe508del homozigóta mutációban szenvedő betegek állapotát.

KEZELÉS HÁRMAS KOMBINÁCIÓVAL

2018-ban két, egymással összefüggő cikk közvetlenül egymás mellett jelent meg a New England Journal of Medicine-ben, melyek egy egé-

szen új, a CF-ben szenvedő betegek 90%-ában klinikailag nagyon hatékony, hármas kombinációjú kezelés első eredményeit írták le^{34,35}. A *Davies és munkatársai* által közölt cikkben³⁴ az addig ismert tezacaftor és ivacaftor mellé a VC-659 nevű anyagot tették harmadiknak, a másikban *Keating és munkatársai* ezt a VX-445-tel helyettesítették³⁵. (A hármas kombináció végleges változatában már ez a VX-445 nevű anyag szerepel elexacaftor néven.)

2019 novemberében megjelent az elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor hármas kombinációval végzett, 24 hétig tartó kezelés eredményeit ismertető közlemény³⁶. A randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban összesen 403, olyan CF-ben szenvedő beteg vett részt, akinek legalább egy Phe508del CFTR mutációja volt (tehát nem voltak szükségszerűen homozigóták). Korábbi vizsgálatokból ismert volt, hogy a Gly551Asp CFTR mutációban szenvedők kezelésére az ivacaftor kezelés egymagában is eredményes, de a Phe508del heterozigóta mutációban szenvedők tüneteit még a kettős kombináció sem enyhítette (a homozigótákét igen). A kezelték FEV₁ értéke már a 4. hétre 13,8%-kal javult, a 24. hétre ez a javulás 14,3% lett. Az exacerbációk gyakorisága a kontrollokhoz képest 63%-kal csökkent. A verejtékklorid értékük átlagosan 41,8 mmol/L-rel csökkent (elérte a normális szintet: 57,9 mmol/L), mialatt a kontrolloké nem változott (102 mmol/L maradt). A mellékhatások gyakorlatilag a CF megszokott tünetei voltak és ezek a kontrollokhoz képest ritkábban léptek fel. Egy esetben fordult elő viszkető kiütés. Emelkedett aminosztransferáz szint alakult ki a vizsgáltak 10,9%-ában (a placeboval kezelték 4%-ában is). Néhány esetben a kreatin-kináz szint is megnőtt, de ez gyakran fizikai megterheléssel volt összekapcsolható³⁶.

HOGYAN HAT A HÁRMAS KOMBINÁCIÓ?

A hármas kombináció egyik összetevője az ivacaftor. Ez elsősorban a G551D CFTR mutációban szenvedő CF-es betegeknek van látvá-

nyosan jó hatással. A G551D azt jelenti, hogy a CFTR peptid láncán az 551. aminosavnak glicinnek (G) kellene lenni, de ebben a mutációban ez aszpartátsav (D). Ilyen esetben eljut ugyan a CFTR csatorna a sejtfelszínre, de ott nem tud működni. Az ivacaftor megjavítja (potenciálja) az ionszatornát, hogy a kloridion át tudjon jutni rajta. Tehát ez egy potenciátor.

A tezacaftor egy korrektor. Segít abban, hogy a CFTR-nek kialakuljon a sejten belül a megfelelő térszerkezete (mintegy összehajtogatja azt), és abban is segít, hogy kijuthasson a sejt felszínére. Ha együtt adják az ivacaftorral, akkor (mérsékelten) hatékonyan tudja kezelni a leggyakoribb mutációban (Phe508del) homozigóta CF-es betegeket.

A heterozigóta Phe508del mutáció még a homozigóta mutációnál is gyakoribb. E betegek klinikai javulását már csak a hármas kombinációval tudjuk elérni. Ebben a két előző mellett még elexacaftor (ez is egy korrektor) is van.

A hármas kombinációt az Egyesült Államokban 2019-ben, az Európai Unióban 2020 augusztusában, Magyarországon pedig 2022 januárjában engedélyezték. Kétségtelenül drága (56 tabletta kb. 4 millió Ft, és ilyen dobozból évente 13 kell egy betegnek), de a genetikailag e kezelésre alkalmas betegek (több mint százan) hazánkban ingyen jutnak hozzá.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a CF-ben szenvedő betegek kb. 90%-ának napjainkban már a korábbinál lényegesen hatékonyabb kezelésre van lehetősége, és ez Magyarországon minden jogosult számára hozzáférhető.

Másrészt megtanultuk, hogy bár a hörgők epitheliális sejtjeinek csak 0,3%-át teszik ki az ionociták, a rajtuk található CFTR csatornák miatt a CF kóréletében mégis kiemelt szerepet játszanak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom *Gyergyák Edinának*, az MH EK Tudományos Könyvtára könyvtárosának, aki a hivatkozott szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tette. ■

IRODALOM

1. Endre L. Beszámoló a 2023. évi gyermektüdőgyógyász kongresszusról. *Amega* 2024; 31(1): 22-30.
2. Laki I. Táplálásterápia cisztás fibrózisban. *Gyermekgyógyászat* 2024; 75(1): 6-11.
3. Knowlton RG, Cohen-Haguener O, Cong NV, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318: 380-382.
4. White R, Woodward S, Leppert M, et al. A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. *Nature* 1985; 318: 382-384.
5. Wainwright BJ, Scambler PJ, Schmidtke J, et al. Location of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22. *Nature* 1985; 318: 384-385.
6. Rommens JM, Iannuzzi MC, Zsiga M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
7. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
8. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
9. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the F508 cystic fibrosis mutation. *Nature* 1991; 354: 526-528.
10. Lukács GL, Chang XB, Bear C, et al. The F508 mutation decreases the stability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the plasma membrane. *J Biol Chem* 1993; 268: 21592-21598.
11. Liu F, Zhang Z, Csanády L, et al. Molecular structure of the human CFTR ion channel. *Cell* 2017; 169: 85-95.
12. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008; 372: 415-417.
13. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 158-163.
14. Plasschaert LW, Zilionis R, Choo-Wing R, et al. A single cell atlas of the tracheal epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature* 2018; 560: 377-381.
15. Montoro DT, Haber AL, Biton M, et al. A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. *Nature* 2018; 560: 319-324.
16. Wang R, Simone-Roach C, Lindstrom-Vautrin J, et al. De novo generation of pulmonary ionocytes from normal and cystic fibrosis human induced pluripotent stem cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 1249-1253.
17. Yuan F, Gasser GN, Lemire E, et al. Transgenic ferret models define pulmonary ionocyte diversity and function. *Nature* 2023; 621: 857-860.
18. Lei L, Traore S, Ibarra GSR, et al. CFTR-rich ionocytes mediate chloride absorption across airway epithelia. *J Clin Invest* 2023; 133(20): e171268. 1-11.
19. Tümmler B. Puzzle resolved: CFTR mediates chloride homeostasis by segregating absorption and secretion to different cell types. *J Clin Invest* 2023; 133(20): e174667.
20. Howard M, Frizzel RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med* 1996; 2: 467-469.
21. Zsembergy Á, Jessner W, Sitter G, et al. Correction of CFTR malfunction and stimulation of Ca²⁺ activated Cl⁻ channels restore HCO₃⁻ secretion in cystic fibrosis bile ductular cells. *Hepatology* 2002; 35: 95-104.
22. Wilschanski M, Yahav Y, Bebok Zs, et al. Gentamycin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *New Engl J Med* 2003; 349: 1433-1441.
23. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008; 372: 719-727.
24. Albers S, Allen EC, Bharti N, et al. Engineered tRNAs suppress nonsense mutations in cells and in vivo. *Nature* 2023; 618: 842-848.
25. Konstan MW, Davis PB, Wagener JS, et al. Compacted DNA nanoparticles administered to the nasal mucosa of cystic fibrosis subjects are safe and demonstrate partial to complete cystic fibrosis transmembrane regulator reconstitution. *Human Gene Ther* 2004; 15: 1255-1269.
26. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, et al. VX-809, a CFTR corrector, increases the cell surface density of functional F508del-CFTR in pre-clinical models of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (S32): 154-155.
27. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18825-18830.
28. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New Engl J Med* 2010; 363: 1991-2003.
29. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
30. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 18843-18848.
31. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of phase II study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67: 12-18.
32. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 527-538.
33. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe-508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220-231.
34. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe-508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1599-1611.
35. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe-508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-1620.
36. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Exacaftor-Tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809-1819.