

Cistinės fibrozės gydymo naujienos

CYSTIC FIBROSIS TREATMENT NEWS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, paveldima ir visą gyvenimą trunkanti liga, kurią sukelia CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (CFTR) geno patogeniniai variantai. Ilgą laiką CF gydymas buvo orientuotas į simptomų ir komplikacijų kontrolę, o prognozė – itin nepalanki. Situacija iš esmės pasikeitė nuo 2012 m., pradėjus taikyti CFTR moduliatorių terapiją. Pirmasis CFTR modulatorius buvo ivakaftoras. Pastebimai pagerėjo sergančiųjų būklė, plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, reikšmingai sumažėjo chloridų kiekis prakaitu, ligos paūmėjimų dažnis ir prailgėjo gyvenimo trukmė. Vis dėlto šis vaistas buvo skirtas tik ribotai pacientų grupei. Tolesni tyrimai ir klinikiniai duomenys lėmė naujų CFTR moduliatorių – lumakaftoro ir tezakaftoro – atsiradimą, kurie, derinami su ivakaftoru, išplėtė gydymo galimybes. Nors vis daugiau sergančiųjų galėjo vartoti CFTR moduliatorius, geresnių rezultatų siekis lėmė eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro atsiradimą. Triguba terapija iš esmės pakeitė CF eigą ir beveik 85 proc. pacientų gyvenimus. Kartu išryškėjo ir nauji iššūkiai: nepageidaujamos reakcijos, gydymo ir stebėsenos režimo nesilaikymas. Gydymo ribotumas – amžiaus ribos, nuo kada gali būti vartojami CFTR moduliatoriai, ir didelis suvartojamų tablečių kiekis. Naujausias, 2024 m. patvirtintas vaistas – vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys – yra pirmasis CFTR modulatorius, vartojamas kartą per parą. Jo veiksmingumas nenusileidžia eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniui, tačiau jis patrauklesnis dėl mažesnio tablečių kiekio ir retesnio dozavimo. Išlieka aktualus klausimas, kaip gydyti pacientus, kuriems CFTR moduliatorių taikyti negalima. Vis daugiau dėmesio skiriama genų terapijai, kuri šiuo metu tebėra klinikinių tyrimų stadijoje, tačiau laikoma perspektyvia ateities kryptimi gydant CF. Straipsnyje apžvelgiami naujausi duomenys apie CFTR moduliatorius ir genų terapiją.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, gydymo naujienos, CFTR moduliatoriai, genų terapija.

Summary. Cystic fibrosis (CF) is a rare, inherited, lifelong disease caused by pathogenic variants of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. For a long time, CF treatment was focused on controlling symptoms and complications, and the prognosis was very poor. However, in 2012, the era of CFTR modulators began, which fundamentally changed the lives of CF patients. The first CFTR modulator, ivacaftor, significantly improved patient condition, pulmonary function, quality of life, a notable reduction in sweat chloride concentration and exacerbations, and increased life expectancy. However, this drug was suitable for only a small group of patients. As research advanced and new data emerged, additional modulators such as lumacaftor and tezacaftor were developed. Combined with ivacaftor, these expanded treatment possibilities for a broader range of patients. The pursuit of better outcomes led to the development of the triple combination therapy elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, which dramatically changed the course of the disease and now benefits nearly 85% of individuals with CF. However, this progress also brought new challenges, such as adverse reactions, and issues with treatment adherence. Limitations of treatment – age limits, starting from which CFTR modulators can be used and the large number of tablets consumed. The most recent drug, approved in 2024, is vanzacaftor/tezacaftor/dutivacaftor – the first once-daily CFTR modulator. It is no less effective than the triple combination with elexacaftor, but offers greater convenience due to lower pill burden and reduced dosing frequency. Nevertheless, a key challenge remains: how to treat patients ineligible for CFTR modulators. Increasing attention is being given to gene therapy, which, although still in the clinical trial phase, is regarded as a promising future direction for CF treatment. This article provides an overview of the current evidence on CFTR modulators and gene therapy.

Keywords: cystic fibrosis, treatment news, CFTR modulators, gene therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1698>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, genetiškai paveldima, visą gyvenimą trunkanti liga. Įprastai diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, kiek rečiau – suaugus. Liga pirmiausia pažeidžia plaučius, kasą, tačiau gali būti pažeidžiami ir kiti organai bei jų sistemos [1, 2]. CF sukelia CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (CFTR) geno defektas (patogeninis variantas), kuris lemia pakitusio CFTR baltymo struktūrą. Šis baltymas veikia kaip kanalas (1 pav.), reguliuojantis

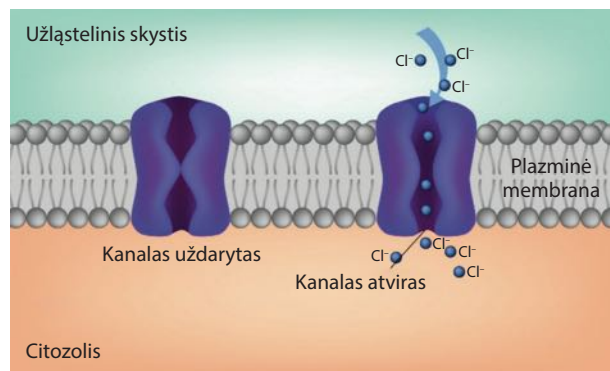
natrio ir chloridų jonų patekimą į ląsteles ir pasišalinimą iš jų. Dėl šių pokyčių padidėja druskos kiekis prakaitu, o kvėpavimo, virškinimo ir reprodukcinėse sistemose gaminamos tirštos, lipnios gleivės [3]. Ilgą laiką CF gydymas buvo orientuotas į ligos pasekmių arba komplikacijų kontrolę (2 pav.) [4, 5]. Pastaraisiais dešimtmečiais pažanga CF gydymo srityje reikšmingai pakeitė šios ligos eigą [6]. Iš sunkios, nepagydomos, genetiškai paveldimos ligos su prasta prognoze CF tampa lėtine liga, kurią galima valdyti, pasiekiant gerą

Pulmonologija ir alergologija

gyvenimo kokybę ir vis ilgėjančią gyvenimo trukmę [4, 7], kai kuriais atvejais – beveik nesiskiriančią nuo bendrosios populiacijos [8].

Nors geriausiems rezultatams pasiekti reikia darnios komandos, įskaitant ir patį sergantįjį, svarbiausią lūžį nulėmė gydymo naujovės. Vyksta nuolatiniai tyrimai, siekiant papildyti CF gydymą naujais priešuždegiminiais, virškinimo funkciją gerinančiais ir antibakteriniais vaistais [9]. Vis dėlto vienas reikšmingiausių įvykių, pakeitusių CF gydymą, užfiksuotas 2011 m., kai buvo paskelbtas tyrimas, įrodęs pirmojo CFTR modulatoriaus veiksmingumą [10, 11]. Nuo 2012 m. šis gydymo būdas pradėtas taikyti ir klinikinėje praktikoje. Taip prasidėjo CFTR moduliatorių era, sukėlus tikrą perversmą CF gydyme [6].

CFTR moduliatorių arsenalas sparčiai plečiasi: nauji vaistai pritaikomi vis didesnei pacientų grupei, stebimi vis geresni klinikiniai rezultatai. Vis dėlto susiduriama ir su tam tikrais iššūkiais [12]. Pastebimos nepageidaujamos reakcijos, išryškėjančios vartojant naujuosius vaistus, dėl kurių kai kuriems pacientams tenka laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Kitas svarbus klausimas – kaip užtikrinti gydymą mažiems vaikams, kuriems dėl amžiaus apribojimų CFTR moduliatoriai dar nėra skiriami, nors liga progresuoja nuo pirmųjų gyve-



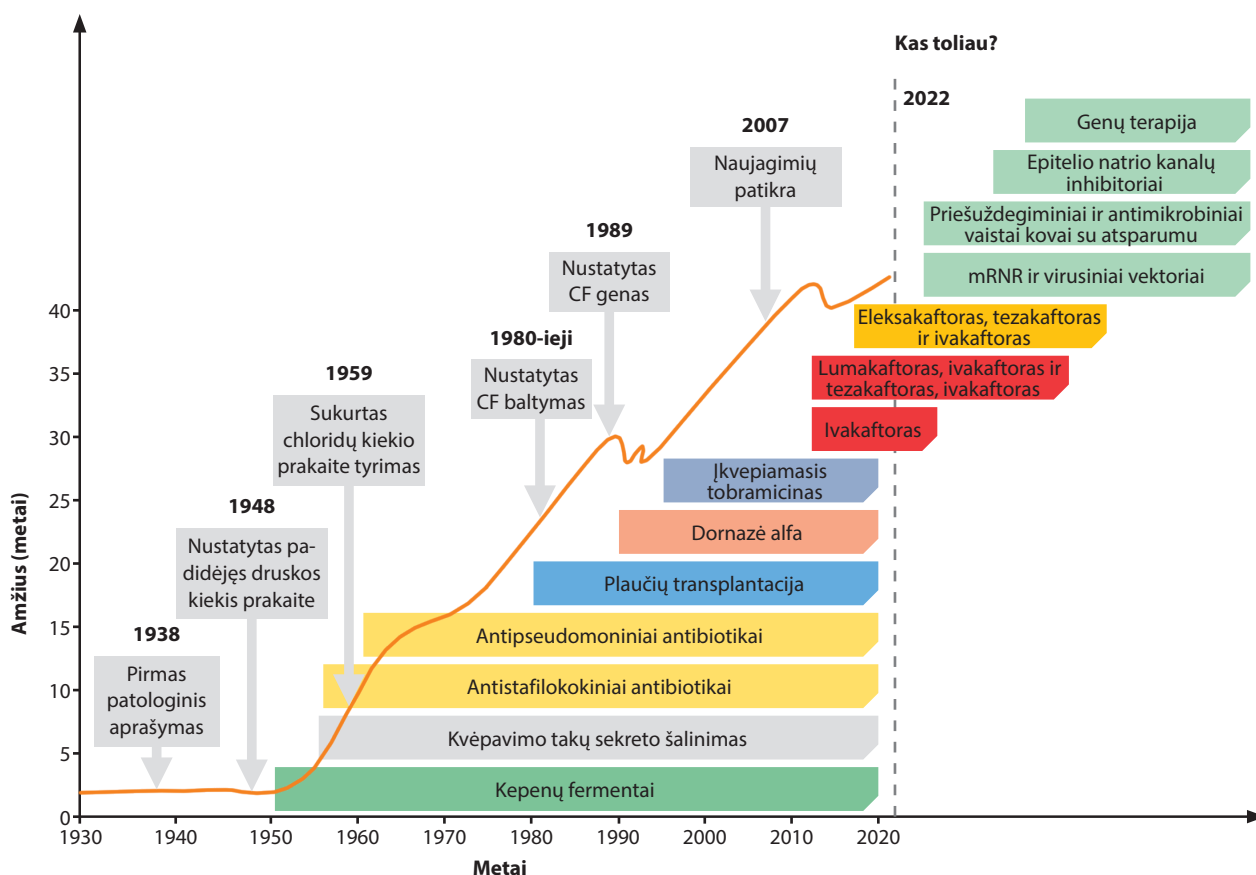
1 pav. CFTR kanalas

CFTR – transmembraninio laidumo reguliatorius.

Šaltinis: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/news/membrane-protein-seen-to-be-possible-cystic-fibrosis-therapy-approach-in-study/>

nimo mėnesių [13]. Be to, vis dar yra nemažai pacientų, kuriems šiuo metu nėra tinkamo CFTR modulatoriaus – šie vaistai skiriami pagal patogeninių variantų sąrašą, kurių atžvilgiu įrodytas medikamentų veiksmingumas.

Vis daugiau dėmesio skiriama ir genų terapijai. Šiuo metu net keturi eksperimentiniai genų terapijos preparatai tiriami II fazės klinikinuose tyrimuose [9, 14]. Kartu kyla ir svarbūs klausimai dėl šio gydymo saugumo, ilgalaikio veiksmingumo bei etinių aspektų.



2 pav. CF sergančių pacientų išgyvenamumo gerėjimas atsižvelgiant į gydymo pažangą [4]

CF – cistinė fibrozė; mRNR – matricinė ribonukleorūgštis.

Šiame straipsnyje apžvelgiamos naujausios CF gydymo tendencijos – CFTR modulatoriai ir genų terapija – ir kylantys iššūkiai, susiję su naujomis gydymo galimybėmis.

CFTR MODULIATORIAI

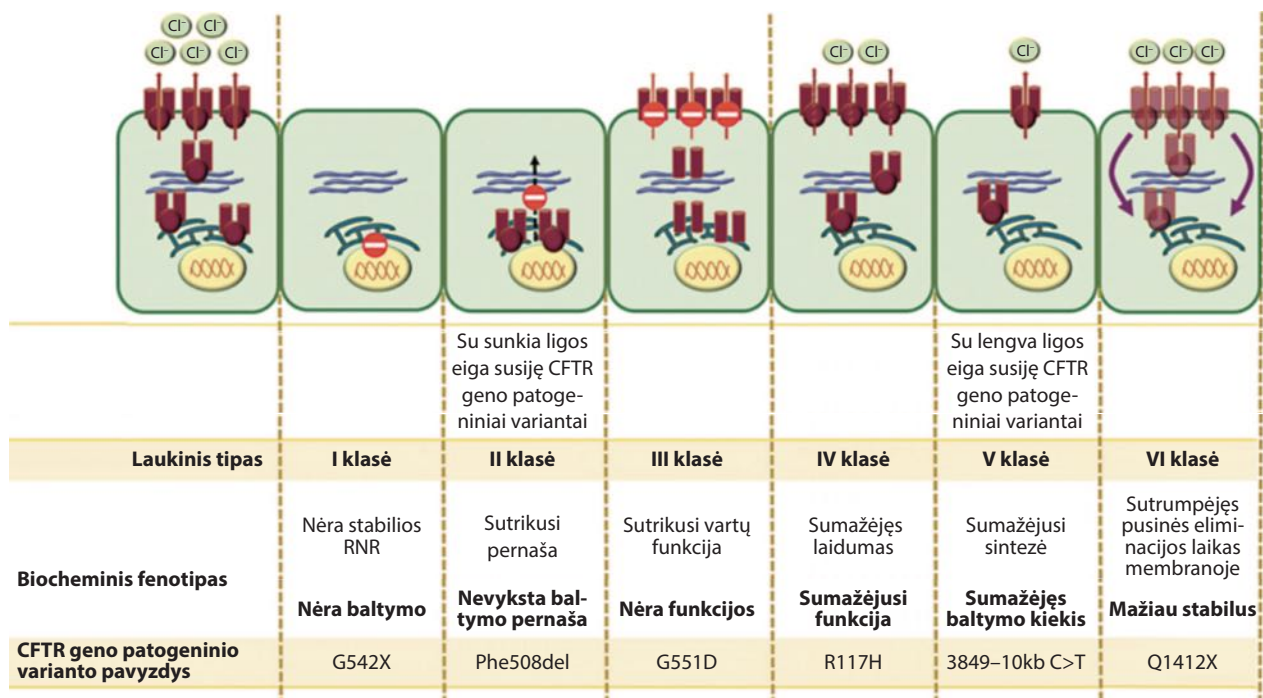
CFTR baltymas yra transmembraninis chloridų ir bikarbonatų jonų kanalas, esantis gleivės gaminančių organų epitelio ląstelių paviršiuje: kvėpavimo takuose, kasoje, prakaito liaukose, virškinamajame trakte ir reprodukciniuose sistemoje [15]. Šis kanalas padeda reguliuoti epitelio paviršiaus drėgmę ir ląstelės vidaus pH [16]. CFTR geno patogeniniai variantai lemia sumažėjusį šio baltymo kiekį ir (arba) funkciją. Nuo šio geno atradimo 1989 m. nustatyta daugiau nei 2 000 jo patogeninių variantų (mutacijų) [17, 18], kurie klasifikuojami pagal jų patofiziologinį poveikį (3 pav.) [3].

I, II ir III klasės CFTR geno patogeniniai variantai laikomi ligą sukeliančiais – esant šioms mutacijoms, CFTR baltymo funkcija būna labai silpna arba visiškai prarasta [3, 19]. Šios klasės siejamos su sunkesne CF eiga. Esant IV, V ir VI klasės patogeniniams variantams, CFTR funkcija iš dalies išlaikoma, todėl ligos forma dažniausiai būna lengvesnė [3]. Dažniausias CF sukeliantis patogeninis variantas – F508del – priskiriamas II klasei. Jis nustatomas maždaug 80 proc. pacientų, sergančių CF, o apie 40–50 proc. jų yra homozigotai pagal šį CFTR geno patogeninį variantą [20]. Ši mutacija sukelia reikšmingus baltymo apdorojimo

ir pernašos sutrikimus, dėl kurių sumažėja CFTR baltymo kiekis ir sutrinka jo funkcija.

Pirmieji CFTR funkciją modifikuojantys vaistai klinikinėje praktikoje pradėti taikyti 2012 m. Šie vaistai skirti ne visiems pacientams, o tik tiems, kuriems nustatyti specifiniai CFTR geno variantai, įtraukti į patvirtintą sąrašą – tai variantai, kurių atveju įrodytas konkretaus vaisto veiksmingumas. Laikui bėgant šis sąrašas nuolat plečiamas. CFTR modulatoriai – tai mažos molekulės, kurios jungiasi prie defektyvių CFTR baltymų ir iš dalies atkuria nenormalų kanalų užsidarymą (potenciatoriai) ir (arba) baltymų susilankstymą ir tarpląstelinę pernašą (korektoriai) [6]. Nors šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomi tik potenciatoriai ir korektoriai, pagal veikimo mechanizmą CFTR modulatoriai skirstomi į penkias pagrindines grupes [21]:

- potenciatoriai (angl. *potentiators*) – junginiai, atkuriantys arba didinantys CFTR kanalo atsivėrimo tikimybę. Jie pagerina kanalų laidumą, sudarydami sąlygas per juos judėti CFTR priklausomiems anijonams.
- korektoriai (angl. *correctors*) – junginiai, dalyvaujantys neteisingai susiformavusio CFTR baltymo lankstyme, apdorojime ir pernašoje į plazminę membraną. Nors jų veikimo mechanizmai gali skirtis, dažniausiai jie stabilizuoja baltymo konformaciją endoplazminio tinklo lankstymo fazėje.



3 pav. CFTR geno patogeninių variantų klasifikacija

CFTR geno mutacijos klasifikuojamos į sunkias (I, II ir III klasės), dėl kurių CFTR funkcija visiškai išnyksta arba išlieka minimali, ir lengvas (IV, V, VI klasės), kai išsaugoma liekamoji CFTR funkcija [3].

CF – cistinė fibrozė; Ch^- – chloridų jonai; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninis laidumo reguliatorius; RNR – ribonukleorūgštis.

Pulmonologija ir alergologija

- stabilizatoriai (angl. *stabilizers*) – junginiai, stabilizuojantys CFTR baltymą plazminėje membranoje ir apsaugantys jį nuo degradacijos lizosomose.
- nuskaitytojai (angl. *read-through*) – junginiai, veikiantys baltymų sintezės metu. Jie skatina ribosomas perskaityti priešlaikinio sustojimo kodoną, taip leidžiant įterpti aminorūgštį ir tęsti baltymo sintezę.
- stiprintuvai (angl. *amplifiers*) – junginiai, didinantys CFTR geno matricinės ribonuklorūgšties (mRNR) raišką, o kartu ir CFTR baltymo biosintezę.

Pirmasis sėkmingai sukurtas CFTR modulatorius buvo potenciatorius ivakaftoras, klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti 2012 m. (prieinamas granuliu ir tablečių formomis). Jis skirtas pacientams, sergantiems CF ir turintiems vadinamąsias vartų tipo (angl. *gating*) CFTR geno mutacijas. Jų sukeliamas poveikis – „užrakintas“ jonų kanalas, per kurį nebegali prasiskverbti chloridų jonai. Ivakaftoras pasižymi stipriu jonų pernašą gerinančiu poveikiu – jis dažnina kanalo atsivėrimą ir gerina jonų laidumą [22].

Iš pradžių vaistas buvo skirtas gydyti ne jaunesnius nei šešerių metų amžiaus pacientus, turinčius G551D mutaciją. Vėliau, kaupiantis gydymo patirčiai ir įvertinus vaisto saugumą, amžiaus riba buvo palaipsniui mažinama – šiuo metu ivakaftoras skiriamas kūdikiams nuo 4 mėn. Taip pat buvo plečiamas ir tų CFTR geno mutacijų sąrašas, kurioms esant galima skirti ivakaftorą – tiek iš vartų tipo, tiek iš liekamosios funkcijos mutacijų grupės [23].

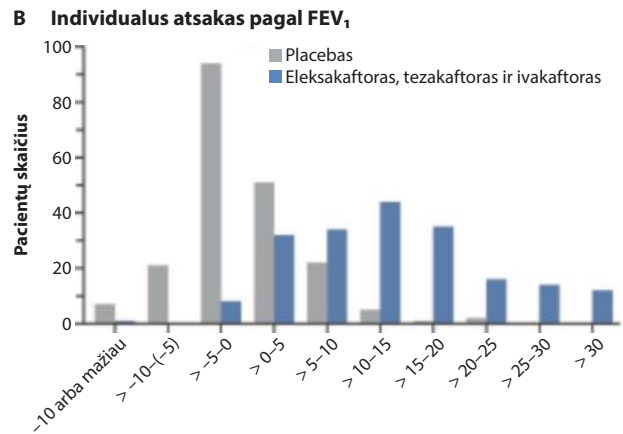
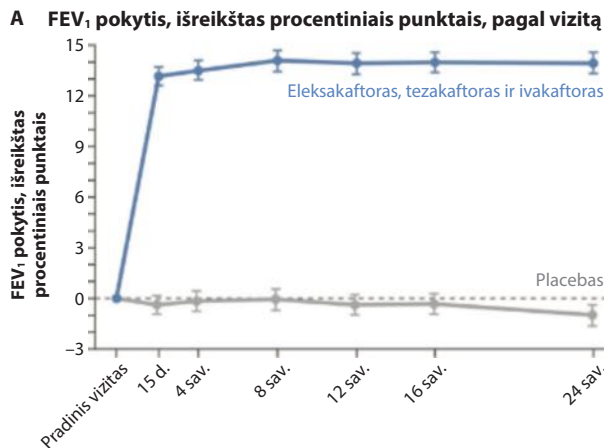
Nors šis atradimas reikšmingas, pacientų, kuriems galėjo būti skiriamas šis vaistas, skaičius buvo labai ribotas – iki 5 proc. [24]. Vaistas nebuvo veiksmingas pacientams, turintiems kitų CFTR geno mutacijų, todėl pradėta intensyviai ieškoti naujų vaistų, galinčių apimti didesnę pacientų dalį ir pagerinti gydymo rezultatus (1 lentelė). Po ilgų tyrimų buvo sukurti du CFTR korektoriai (2015 m. – lumakaftoras, 2018 m. – tezakaftoras) [25, 26]. Nors jų veikimo mechanizmas dar nėra visiškai išaiškintas, manoma, kad šie junginiai padeda atkurti netaisyklingai susilanksčiusio CFTR baltymo struktūrą, gerina jo pernašą į ląstelės membraną ir stabilumą paviršiuje. Taip padidinamas subrendusio CFTR baltymo kiekis. Klinikinėje praktikoje korektoriai derinami su ivakaftoru, siekiant koreguoti vienu metu pasitaikančius baltymo lankstymo ir jo kaip kanalo atsidarymo sutrikimus. Tiek lumakaftoras su ivakaftoru (prieinamas granuliu ir tablečių formomis), tiek tezakaftoras su ivakaftoru (prieinamas tablečių forma), yra patvirtinti pacientams, homozigotiniams F508del patogeninio varianto atžvilgiu, o tezakaftoras su ivakaftoru taip pat patvirtintas pacientams, turintiems vieną F508del patogenetinį variantą ir tikslinį patogenetinį variantą iš likutinę CFTR funkciją išlai-

kančių mutacijų sąrašo. Lumakaftoro ir ivakaftoro derinys gali būti skiriamas ne jaunesniems kaip vienerių metų amžiaus pacientams, o tezakaftoro ir ivakaftoro derinys – nuo šešerių metų amžiaus (pradinė amžiaus riba buvo 12 metų). Vis dėlto abu deriniai buvo tik vidutiniškai veiksmingi homozigotams pagal F508del ir neveiksmingi tiems, kurie turėjo F508del kartu su minimalią CFTR funkciją lemiančia mutacija [27].

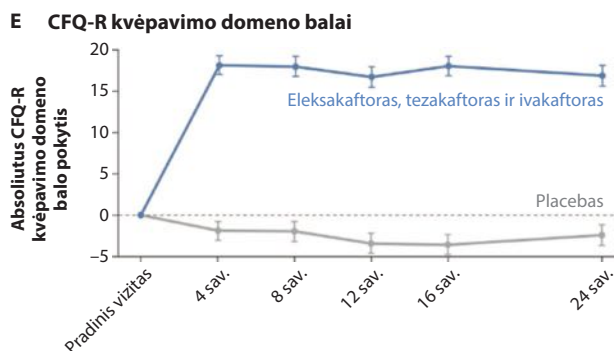
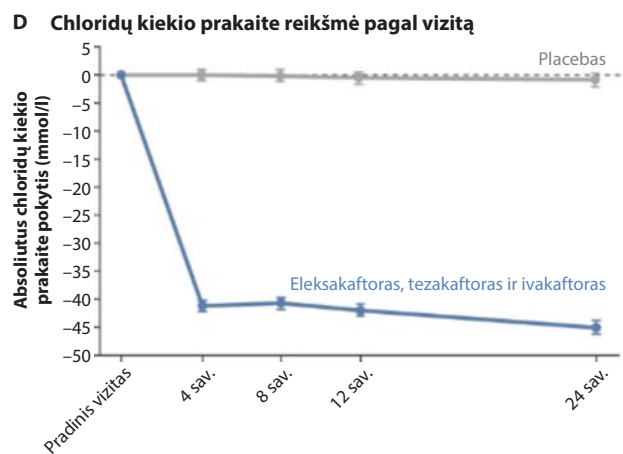
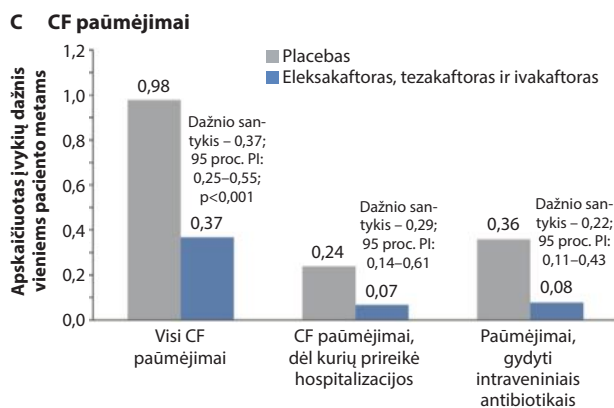
Tobulėjant gydymo galimybėms, sukurtas II kartos korektorius eleksakaftoras, kuris derinamas su tezakaftoru ir ivakaftoru. Šis trigubos terapijos derinys (prieinamas granuliu ir tablečių formomis) patvirtintas 2020 m. Jis skirtas gydyti pacientams, turintiems dvi F508del mutacijas (homozigotams) arba vieną F508del patogenetinį variantą su minimalios vartų arba liekamosios funkcijos CFTR geno patogenetiniu variantu (heterozigotams). Vaistas gali būti skiriamas dvejų metų ir vyresniems asmenims bei vartojamas du kartus per parą pagal specialią schemą. Manoma, kad šis gydymas tinka apie 80–85 proc. CF sergančių asmenų populiacijos [12].

Ivakaftoras kartu su eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu lemia greitą kvėpavimo simptomų ir plaučių funkcijos pagerėjimą bei mažina CF paūmėjimų dažnį (4 pav.) [28]. Nors poveikis ekstrapulmoninėms CF apraiškoms vis dar tiriamas, įrodyta reikšminga teigiama įtaka kūno masei ir gyvenimo kokybei. Naujausių klinikinių ir realiosios praktikos tyrimų duomenys rodo [29, 30], kad ivakaftoro kartu su eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu nauja gali būti dar didesnė, kai gydymas pradamas kuo ankstyvesniame amžiuje, ypač jei liga dar nėra sukėlus ryškios pažaidos, nors kol kas tam stinga pakankamai įrodymų [31]. Laiku atkūrus sutrikusią CFTR baltymo funkciją, galima sumažinti ryškių ligos simptomų atsiradimo tikimybę ir pristabdyti jos progresavimą.

2024 m. pabaigoje Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino naują trijų komponentų CFTR moduliatorių – vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinį, tiekiamą tablečių forma. Vanzafaktoras – tai naujos kartos korektorius, kuris kartu su tezakaftoru veikia sinergiškai, pagerindamas baltymo apdorojimą, pernašą ir sudarydamas sąlygas subrendusiems CFTR baltymams pasiekti ląstelės paviršių [32]. Vanzakaftoras yra nauja molekulė, kurios jungimosi prie baltymo vieta skiriasi nuo tezakaftoro [32]. Ši nauja molekulė padidina funkcionuojančių CFTR kanalų atsivėrimo tikimybę ląstelės paviršiuje. Deutivakaftoras – potenciatorius, pasižymintis ilgesniu pusinės eliminacijos laiku nei ivakaftoras, todėl jį galima vartoti vieną kartą per parą [32]. Vaistas gali būti skiriamas ne jaunesniems nei šešerių metų pacientams, turintiems bent vieną F508del patogenetinį variantą arba kitą CFTR geno patogenetinį variantą, kuriam



FEV₁ pokytis, išreikštas procentiniais punktais, nuo pradinio vizito iki 24 sav.



4 pav. Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio veiksmingumas: A ir B – plaučių funkcijai; C – paūmėjimams; D – chloridų kiekiui prakaite; E – CFQ-R balui [28]

CF – cistinė fibrozė; CFQ-R – Cistinės fibrozės klausimynas, peržiūrėtas (angl. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application); FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; PI – pasikliautinis intervalas.

esant nustatytas vaisto veiksmingumas (pagal numatytą patogenetinių variantų sąrašą). Nustatyta, kad kartą per parą vartojamas vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys yra ne mažiau veiksmingas nei du kartus per parą vartojamas ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro derinys [33], o ir vartojimo būdas pacientams yra patogesnis. Atsižvelgiant į tai, kad šis CFTR modulatorius yra naujausias, svarbu jį įvertinti ir palyginti su jau išvirtinusiui eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu. Pastarasis įrodė savo veiksmingumą. Atliktuose II fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sergantys CF, nustatyta, kad vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys, vartojamas kartą per parą, yra saugus ir veiksmingas CFTR modulatorius.

Siekiant toliau vertinti šio derinio veiksmingumą ir saugumą, atliktas daugiacentris, vienos grupės III fazės

klinikinis tyrimas RIDGELINE [34]. Jis vykdytas 33 klinikose, esančiose aštuoniose šalyse: Australijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Nyderlanduose, Švedijoje, Šveicarijoje, Jungtinėje Karalystėje (JK) ir JAV. Tyrimo dalyvavo 6–11 metų vaikai, sergantys CF, turintys bent vieną CFTR geno variantą, kuriam būdingas atsakas į eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį. Įtraukiant į tyrimą, jų plaučių funkcija, vertinant pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (angl. forced expiratory volume in 1st second, FEV₁), turėjo būti ne mažesnė kaip 60 proc. norminio dydžio, o ligos eiga – stabili. Prieš tyrimą vaikai jau vartojo eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį arba gavo 4 sav. paruošiamąjį gydymo kursą. Vėliau 24 sav. jie vartojo vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinį vieną kartą per parą, dozavimą pritaikant pagal kūno svorį. Tyrimas vyko nuo 2023 m. vasario 6 d. iki

Pulmonologija ir alergologija

gegužės 18 d. Iš 83 vertintų tiriamųjų penki neatitiko įtraukimo kriterijų, todėl analizė atlikta su 78 pacientais. Vidutinė vaisto vartojimo trukmė buvo 168 d. (tarpkvartilinis diapazonas – 166–170 d.).

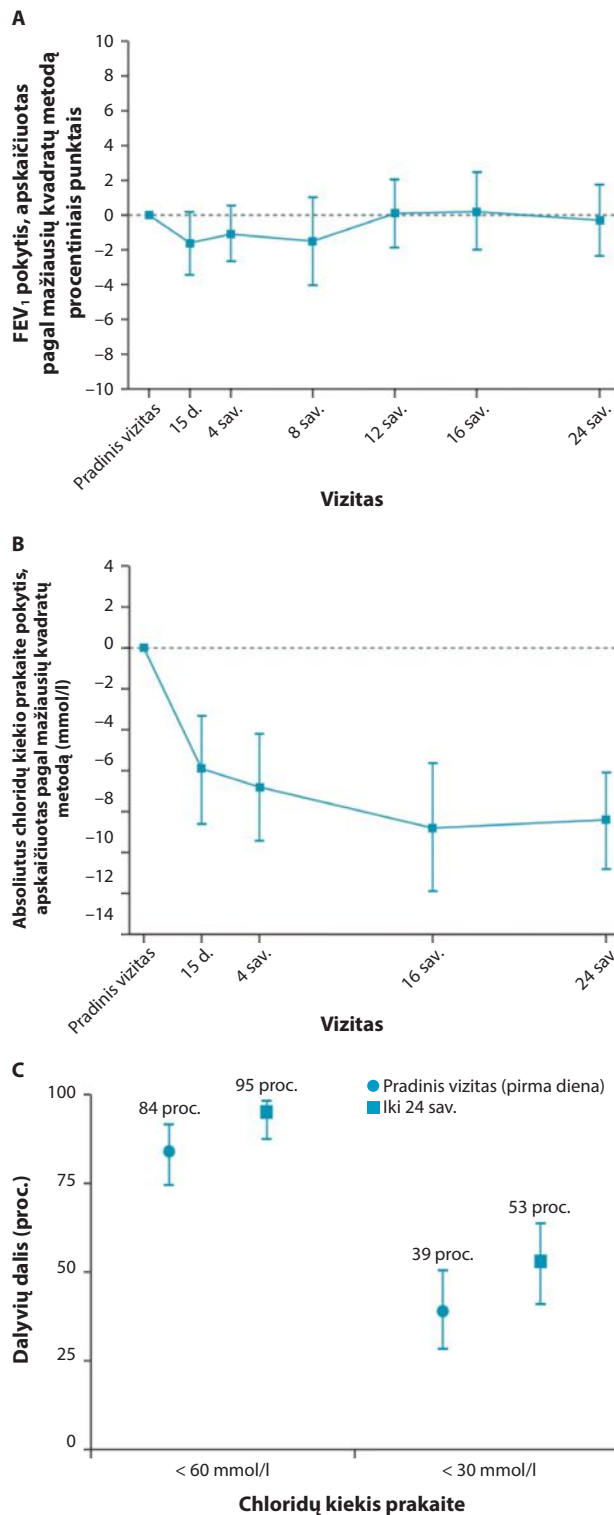
75 asmenims (96 proc.) pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. Dažniausiai jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir atitiko CF klinikinę išraišką: kosulys (46 proc.), karščiavimas (21 proc.), galvos skausmas (18 proc.), infekcinis CF paūmėjimas (17 proc.), burnos ir ryklės skausmas (17 proc.). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė šešiams dalyviams (8 proc.): dviem pacientams pasireiškė infekcinės kilmės CF paūmėjimas, vienam – vystymosi sutrikimas, o kitiems – adenovirusinė infekcija, vidurių užkietėjimas, sumažėjusi plaučių funkcija arba kosulys. Vienas tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kosulio ir nuovargio, siėtų su vaisto vartojimu.

Apibendrinus tyrimo duomenis, vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys buvo saugus, gerai toleruojamas ir išlaikė gerą plaučių funkciją (FEV₁), pasiektą vartojant eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį. Taip pat toliau stebėtas CFTR baltymo funkcijos gerėjimas (5 pav.). Beveik visų dalyvių chloridų kiekis prakaitu buvo mažesnis nei diagnostinė CF riba (iki 60 mmol/l), o daugiau nei pusės jų šis rodiklis buvo normalus (iki 30 mmol/l) (5 pav.). CFTR funkcijos pagerėjimas, palyginti su pradinėmis eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio reikšmėmis, rodo galimą ankstyvo gydymo naudą – sumažėja ligos progresavimo rizika. Papildomi duomenys apie šį gydymą renkami atvirame tęstiniame tyrime, siekiant dar plačiau įvertinti ilgalaikį saugumą ir klinikinę naudą. Jie padės geriau suprasti ankstyvos CFTR moduliatorių terapijos reikšmę ir galimą poveikį ligos eigai.

2025 m. balandžio 25 d. Europos vaistų agentūros (EMA) Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pateikė teigiamą išvadą dėl vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinio, sulaukus šešerių metų, vartojimo pacientams, sergantiems CF ir turintiems bent vieną ne I klasės CFTR geno mutaciją.

Šiuo metu I fazės tyrimų stadijoje tiriami dar trys nauji CFTR modulatoriai, kurių taikymas CF gydyme priklausys nuo jų veiksmingumo ir saugumo rezultatų po visų klinikinių tyrimų etapų [9] (6 pav.):

- SION-109 – tai korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant jį į konkrečią baltymo vietą, vadinamąją 4-ąją intraląstelinę kilpą (angl. *intracellular loop 4*, ICL4). Stabilizuotas baltymas gali pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti kanalą, per kurį vyksta chloridų ir natrio jonų judėjimas.
- SION-451 – tai korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant jį į konkrečią baltymo vietą, vadinamąją nukleotidų



surišimo domeną 1 (angl. *nucleotide binding domain 1*, NBD1). Stabilizuotas baltymas gali pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti kanalą, per kurį vyksta chloridų ir natrio jonų judėjimas.

- SION-719 – tai analogiškas korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant

jį į konkrečią baltymo vietą, vadina-
majį nukleotidų surišimo domeną 1
(angl. *nucleotide binding domain 1*,
NBD1). Stabilizuotas baltymas gali
pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti
kanalą, per kurį vyksta chloridų ir
natrio jonų judėjimas.

Šie naujos kartos korektoriai kuriami
kaip potenciali alternatyva jau patvirtin-
tiems CFTR modulatoriams.

CFTR moduliatorių era, prasidėjusi
nuo veiksmingo ivakaftoro, išsiplėtė į pla-
tų ir patikimą gydymo galimybių spektrą.
Gausėjant tyrimų ir sukaupus daugiau
klinikinės praktikos patirties, pastebėta,
kad dviejų CFTR moduliatorių derinys
yra veiksmingesnis nei monoterapija, o
triguba terapija akivaizdžiai pranoksta
abu minėtus variantus savo veiksmin-
gumu [35, 36]. Vertinant bendrą CFTR
moduliatorių poveikį, šie vaistai ne tik
padeda kontroliuoti ligos simptomus,
bet ir reikšmingai gerina sergančiųjų CF plaučių
funkciją, gyvenimo kokybę, retina ligos paūmėjimų
dažnį, žymiai mažina chloridų kiekį prakaitu, padeda
priaugti svorio, lėtina ligos progresavimą ir prisideda
prie padidėjusio nėštumų skaičiaus tarp CF sergančių
moterų (7 pav.) [37]. Be to, pastebėta, kad pradėjus
taikyti trigubą terapiją, reikšmingai sumažėjo plaučių
transplantacijų poreikis pacientams, sergantiems pa-
žengusia CF (8 pav.) [38, 39].

Nors CFTR modulatoriai yra laikomi revoliuciniu
gydymo metodu, išlieka reikšminga problema – šiuo
metu vien tik ivakaftoras gali būti skiriamas nuo
kūdikystės. Kiti CFTR modulatoriai skiriami tik vy-
resniems vaikams. Sergant CF laikas yra itin svarbus,
todėl siekis pradėti gydymą kuo įmanoma anksčiau –
dar iki išreikštų struktūrinių pokyčių – yra pagrįstas.
Tikimasi, kad artimiausiu metu, daugėjant klinikinių
tyrimų duomenų, CFTR modulatoriai taps prieinami
ir patiems mažiausiems pacientams. Palanki tendencija
šiuo klausimu jau pastebima – leidžiamas vartojimo

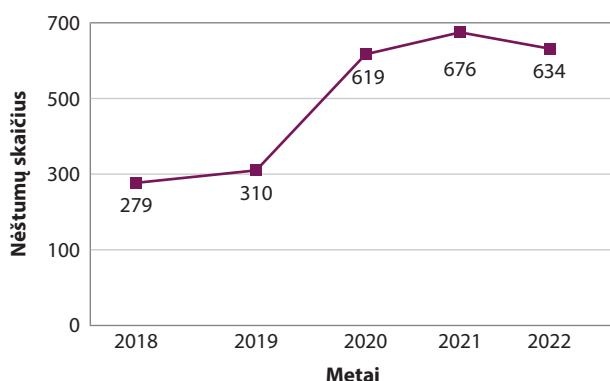
Ikiklininis tyrimas	I fazė	II fazė	III fazė	Pacientams
Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras >				✓
Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras >				✓
Ivakaftoras >				✓
Lumakaftoras ir ivakaftoras >				✓
Tezakaftoras ir ivakaftoras >				✓
SION-109 >				
SION-451 >				
SION-719 >				
Sionna Therapeutics >				
Southern Research >				

6 pav. CF gydyti sukurti ir kuriami CFTR modulatoriai

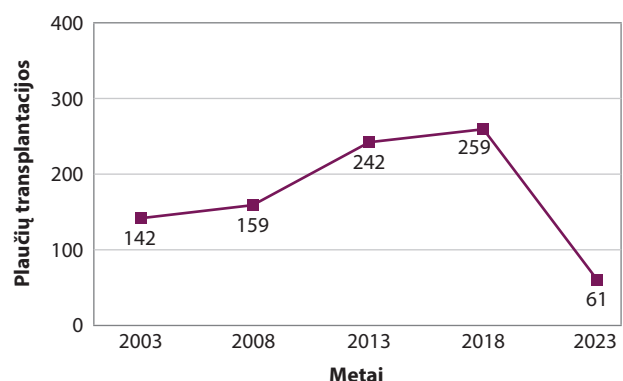
CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.
Šaltinis: <https://apps.cff.org/trials/pipeline>

amžius nuosekliai mažėja.

Vis dėlto svarbu suprasti, kad CFTR modulatoriai
neišgydo ligos. Siekiant, kad vaistai būtų veiksmingi,
juos reikia vartoti kasdien, o nutraukus gydymą, jų
poveikis greitai išnyksta. Dėl to CFTR moduliatorių
vartojimas tampa visą gyvenimą trunkančia tera-
pija, todėl ypač svarbus jų saugumas ir vartojimo
patogumas. Klinikinės ir realiosios praktikos tyrimų
duomenimis [11, 22, 24–31, 33, 34], CFTR modulia-
toriai paprastai yra gerai toleruojami. Gydymą tenka
nutraukti tik apie 1 proc. pacientų, dažniausiai dėl
tokių nepageidaujamų reakcijų kaip išbėrimas, galvos
arba pilvo skausmai, reikšmingai padidėjusios kepenų
fermentų arba kreatinkinazės koncentracijos. Svarbi
rekomendacija – reguliariai stebėti kepenų funkcijos
rodiklius. Taip pat pastebėtos ir neuropsichiatrinės
nepageidaujamos reakcijos, pvz., nerimas, prislėgta
nuotaika, nemiga arba „smegenų rūkas“, depresija,
savižudiškos mintys. Nors šios reakcijos pasitaiko retai,
svarbu išlikti budriems, kad būtų galima laiku atpažinti



7 pav. Nėštumų skaičius [37]



8 pav. Plaučių transplantacijos [38]

Pulmonologija ir alergologija

nerimą keliančius simptomus ir priimti sprendimus dėl specialisto konsultacijos, vaisto dozės mažinimo arba gydymo nutraukimo. Tokios reakcijos dažniausiai pasireiškia per pirmuosius tris gydymo mėnesius ir dažniau stebimos pacientams, kurie turi psichikos sutrikimų anamnezę.

Be to, yra ir kitų svarbių iššūkių bei klausimų, susijusių su CFTR moduliatorių taikymu. Žemiau pateikiama informacija, padedanti apžvelgti aktualiausias problemas [12, 40].

CFTR moduliatorių kiekiui kraujo plazmoje įtakos turi įvairūs veiksniai, tokie kaip mityba, malabsorbcija, inkstų ar kepenų ligos, nutukimas, kartu vartojami vaistai ir kt. Žinoma, kad sergant CF gali pakisti vaistų absorbcija, metabolizmas, pasiskirstymas ir klirensas, o tai daro reikšmingą poveikį vaistų veiksmingumui. Taip pat svarbu atsižvelgti į vaistų sąveikas – kartu vartojami medikamentai gali keisti CFTR moduliatorių absorbciją ir metabolizmą. Klinikinis atsakas iš dalies priklauso nuo vaisto kiekio plazmoje, todėl jos stebėseną galėtų būti naudinga siekiant geriausių gydymo rezultatų, leidžiant individualiai koreguoti vaisto dozę, kol bus pasiekti optimalūs rezultatai. Nors CFTR moduliatorių dozės titravimas galėtų būti naudinga priemonė optimizuojant gydymo veiksmingumą, įprastoje klinikinėje praktikoje jis kol kas netaikomas – vis dar stinga išsamių farmakokinetinių ir stebėsenos tyrimų duomenų bei aiškių sąsajų tarp vaisto kiekio kraujyje, klinikinio atsako ir nepageidaujamų reakcijų.

Tyrimų duomenys rodo, kad ivakaftoras gali padėti išsaugoti arba pagerinti egzokrininę kasos funkciją kūdikiams ir mažiems vaikams, tačiau šis poveikis dažnai nepasireiškia vyresniems vaikams arba suaugusiems. JAV atliktas didelės imties stebėsenos tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, parodė, kad po 6 mėn. gydymo trigubu CFTR moduliatorių deriniu (eleksikaftoras, tezikaftoras ir ivakaftoras) kasos funkcija reikšmingai nepakito. Lyginant JAV ir JK registrų duomenis, po ivakaftoro patvirtinimo JAV populiacijoje sumažėjo kasos fermentų pakaitinės terapijos vartojimas, tačiau JK tokia tendencija nebuvo stebima. Norint tiksliau įvertinti trigubos CFTR moduliatorių terapijos poveikį egzokrinės kasos funkcijai ir fermentų pakaitinės terapijos poreikiui, būtini didelės imties, išsamūs tyrimai.

Klinikinėje praktikoje vis dažniau kyla diskusijų, dažnai inicijuojamų ir pačių pacientų, kokios taktikos laikytis skiriant CFTR modulius asmenims, sergantiems CF, bet neįaučiantiems simptomų arba neturintiems akivaizdžių plaučių pažeidimo požymių. Tuo pat metu vis plačiau svarstoma galimybė gydymą pradėti kaip įmanoma anksčiau – jau naujagimystėje arba kūdikystėje – siekiant išsaugoti plaučių ir kasos funkciją bei atitolinti komplikacijų atsiradimą. Šiuo tikslu vykdomi stebėsenos tyrimai su vaikais, tokie

kaip BEGIN (NCT04509050), kuriame dalyvauja kūdikiai ir maži vaikai, bei pediatrinis PROMISE tyrimas (NCT04613128). Šie tyrimai svarbūs siekiant geriau suprasti CFTR moduliatorių biologinį ir klinikinį poveikį vaikų populiacijoje, įskaitant poveikį augimui ir vystymuisi. Ilgalaikiai duomenys apie šių vaistų saugumą kūdikiams ir vaikams leis atlikti rizikos ir naudos analizę bei priimti pagrįstus sprendimus dėl gydymo pradžios šioje amžiaus grupėje, kai ligos eiga dar būna lengva.

Yra duomenų, kad CF sergantiems asmenims kyla didesnė onkologinių ligų, ypač virškinamojo trakto, rizika, palyginti su bendra populiacija, o ši rizika didėja su amžiumi. Virškinamojo trakto vėžio patogenezė CF atveju vis dar nėra iki galo aiški, tačiau manoma, kad tam reikšmingos įtakos turi lėtinis uždegimas ir CFTR baltymo funkcijos sutrikimai. CFTR moduliatorių vartojimas reikšmingai pailgino CF sergančių pacientų gyvenimo trukmę, todėl su amžiumi gali didėti ir onkologinių ligų rizika. Visa tai pagrindžia būtinybę vertinti šių vaistų ilgalaikio gydymo sąsajas su vėžio rizika bei peržiūrėti ir išplėsti ilgalaikės stebėsenos rekomendacijas.

Didėjant CF sergančiųjų amžiui ir kūno masei, vis aktualesni tampa tradiciniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, tokie kaip padidėjęs kūno masės indeksas, rūkymas, lipidų apykaitos sutrikimai, arterinė hipertenzija ir senėjimas – aspektai, kurie dar visai neseniai CF pacientams nebuvo reikšmingi. Ilgėjant gyvenimo trukmei, šiems pacientams kyla ir naujų mitybos iššūkių: dauguma jų daugelį metų vartojo itin kaloringą maistą, neapribodami mitybos sudėties. Širdies ir kraujagyslių ligų riziką reikšmingai didina ir gausus druskos, riebalų, angliavandenių kiekis racione, santykinai mažas fizinis aktyvumas bei su CF susijęs lėtinis uždegimas. Numatyti ilgalaikį CFTR moduliatorių poveikį širdies ir kraujagyslių ligoms kol kas sudėtinga dėl kelių priežasčių: viena vertus, jie gali netiesiogiai didinti šių ligų riziką, prisidėdami prie ilgaamžiškumo, didėjančio kūno svorio, cholesterolio kiekio ir arterinio kraujospūdžio didėjimo; kita vertus, jie gali turėti ir apsauginį poveikį – mažinti oksidacinį stresą, sisteminių uždegimą ir gerinti glikemijos kontrolę.

Nors vis daugiau diskutuojama apie širdies ir kraujagyslių ligų bei nutukimo sąsajas su CFTR moduliatoriais, jų poveikis kitoms gretutinėms ligoms išlieka neaiškus. Tikėtina, kad kaupiantis ilgalaikio vartojimo patirčiai, šios žinios taps išsamesnės.

Pagrindinės apibendrintos CFTR moduliatorių poveikiui būdingos fenotipinės ypatybės ir žinių spragos pateikiamos lentelėje.

Netgi pradėjus vartoti CFTR modulius, CF nėra išgydoma, todėl būtina tęsti simptominių gydymą – siekti gerinti mukociliarinį klirensą, vartoti

Lentelė. Turimos žinios ir informacijos spragos siekiant geriau suprasti besikeičiantį CF pobūdį [12]

	Stebimi pokyčiai vartojant CFTR modulatorius	Nepakankamos žinios, informacijos spragos
Kvėpavimo sistema	- Žymus kvėpavimo simptomų pagerėjimas - Greitas kvėpavimo funkcijos pagerėjimas	- Ilgalaikė kvėpavimo funkcijos dinamika - Geriausi stebėsenos metodai ir dažnis
Mikrobiologija ir kvėpavimo takų infekcijos nulemtas CF paūmėjimas	- Rečiau pasitaikantys infekcijos nulemti paūmėjimai - Sumažėjęs, bet vis dar esantis kvėpavimo takų uždegimas	- Ilgalaikis kvėpavimo takų patogenų pašalinimas - Ilgalaikis poveikis kvėpavimo takų uždegimui - Kvėpavimo takų kolonizacijos prevencija arba atitolinimas - Tinkamiausi mėginių ėmimo metodai - Klinikinių gairių aktualumas
Egzokrininis kasos nepakankamumas	Galimas funkcijos pagerėjimas mažiems vaikams	Ilgalaikis poveikis kasos funkcijai
Virškinimo sistema ir mityba	- Nėra reikšmingų pilvo simptomų pokyčių - Padidėjęs atsvario turinčių pacientų skaičius - Nėra poveikio nustatytoms tulžies takų komplikacijoms	- Optimalios mitybos strategijos ir mitybos rezultatų vertinimas - Tulžies takų komplikacijų prevencija arba atitolinimas
Su CF susijęs diabetas	- Galimas insulino poreikio sumažėjimas - Geresnė glikemijos kontrolė	- Patikimi duomenys, skirti įvertinti pagerėjimą - Su CF susijusio diabeto prevencija arba atitolinimas
Vaisingumas	- Pagerėjęs moterų vaisingumas - Vyrų – be esminių pokyčių - Vaisiaus raidos sutrikimų kol kas nenustatyta	- Ankstyvo gydymo poveikis vyrų vaisingumui - Patikimi saugumo duomenys apie modulatorių vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu
Lėtinis rinosinusitas	Simptomų sumažėjimas ir teigiami radiologiniai pokyčiai	Gydymo įtaka nosies polipozės vystymuisi ankstyvame amžiuje
Kaulų liga	Galimas kaulų mineralinio tankio pagerėjimas	Patikimų, ilgalaikių stebėsenos duomenų stygius

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

antibiotikus tiek ūminių, tiek lėtinių infekcijų atvejais ir pan. Dar pridėjus CFTR modulatorius susidaro gana didelis vartojamų vaistų kiekis. Pastaruoju metu pastebima, kad sergantieji CF, pajutę teigiamą CFTR moduliatorių poveikį, vis dažniau savo iniciatyva atsisako vartoti dalį vaistų, vis rečiau atlieka sekreto pasišalinimą skatinančias procedūras [41].

Tai atspindi ir Europos registro duomenys, kai vaikams ir suaugusiesiems vis rečiau skiriami simptominiai vaistai, o CFTR moduliatorių skyrimas dažnėja (9 pav.). Pastarųjų vartojimas švelnina ligos eigą, natūralu, kad atsiranda noras atsisakyti dalies įprasto gydymo. Siekiant pagrįsti tokius sprendimus, jau pradėti kai kurie nutraukimo tyrimai.

Vieno tyrimo metu paaugliams ir suaugusiesiems, sergantiems CF, vartojantiems trigubą CFTR moduliatorių derinį (eleksikaftoras, tezikaftoras ir ivakaf-toras), esant gerai plaučių funkcijai, 6 sav. nutrauktas mukociliarinį klirensą gerinančių vaistų – hipertoninio fiziologinio tirpalo arba dornazės alfa – vartojimas. Reikšmingo plaučių funkcijos pablogėjimo, palyginti su kontrolinės grupės rezultatais, nenustatyta. Vis dėlto tyrimo trukmė buvo trumpa, o dalyvių būklė – lengva, todėl gauti rezultatai netinka visiems CF pacientams. Taip pat pradėtas 52 sav. trukmės tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti įprastai vartojamų simptominių vaistų nutraukimo poveikį pacientams, kurių plaučių funkcija yra prastesnė. Vis dar svarbu nustatyti, ar iki CFTR moduliatorių taikyti gydymo metodai (pvz., sekreto iš kvėpavimo takų pasišalinimą skatinančias procedūras) tebėra būtini ir veiksmingi esant šiuolaik-

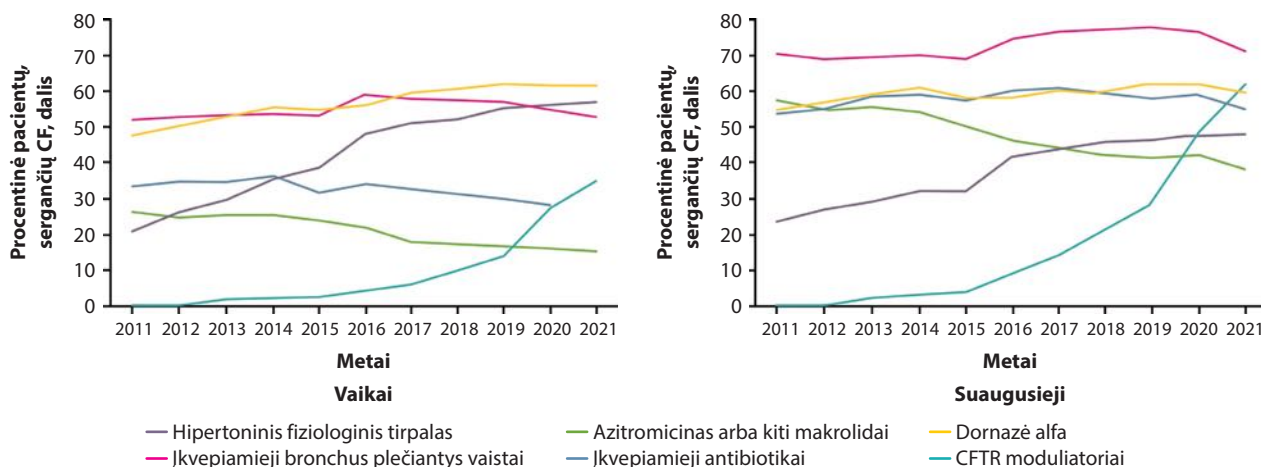
kiniam gydymui, ar galima jų atsisakyti išlaikant gerus klinikinius rezultatus.

Vykdomi nuolatiniai tyrimai, siekiant padėti ir kitus CFTR geno patogenetinius variantus turintiems asmenims, kuriems šiuo metu nėra patvirtintų terapijų galimybių. Kai kuriose šalyse taikoma praktika, leidžianti individualizuoti gydymą pacientams, kuriems nustatytos retesnės mutacijos, pvz., remiantis ne žmogaus ląstelių linijų tyrimais, įvertinamas trigubos CFTR moduliatorių terapijos poveikis konkrečioms mutacijų tipams. Nustačius teigiamą atsaką, sudaromas atitinkamų CFTR geno patogeninių variantų sąrašas, leidžiantis pacientui, kuris įprastai negalėtų gauti šio gydymo, pasinaudoti patogenetine terapija.

Prancūzijoje egzistuoja paramos programa visiems CF sergantiems pacientams, neturintiems F508del varianto, nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Jiems skiriama 4–6 sav. triguba CFTR moduliatorių terapija, po kurios vaistų derinio veiksmingumą vertina specialus komitetas, atsižvelgdamas į klinikinius požymius, chloridų kiekį prakaitu ir kvėpavimo funkciją. Atsižvelgiant į gydymo rezultatus, priimamas sprendimas dėl jo tęstinumo [12].

Apie 10 proc. CFTR patogeninių variantų nulemia visišką CFTR baltymo nebuvimą, todėl CFTR moduliatoriai negali būti veiksmingi, nes neturi terapinio taikinio [42]. Tokiais atvejais taikomos alternatyvios strategijos, pvz., priešlaikinių stop kodonų nuskaitymo agentai skirti mutacijoms, kurios sukelia ankstyvą baltymo sintezės nutraukimą. Šie agentai skatina ribosomas ignoruoti priešlaikinį stop kodoną, kad

Pulmonologija ir alergologija



9 pav. Vaikų ir suaugusiųjų CF gydyti vartoti vaistai 2011–2021 m. [12]

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

baltymo sintezę galėtų tęstis. Kita perspektyvi kryptis – nukleorūgščių pagrindu sukurta terapija, potencialiai pritaikoma visiems CF sergantiems pacientams. Tokia terapija vystoma remiantis deoksiribonukleorūgšties (DNR) arba RNR perdavimu į organizmą, naudojant virusinius arba nevirusinius vektorius. Metodai vis dar tiriami klinikiniuose tyrimuose, todėl apibendrintų rezultatų kol kas nėra.

GENŲ TERAPIJA

Nors CFTR modulatoriai padeda daugeliui pacientų, apie 10 proc. [42, 43] sergančiųjų turi patogeninius variantus, kuriems šie vaistai neveiksmingi. Dėl to aktyviai vystoma genų terapijos sritis. Tikimasi, kad ja būtų galima gydyti CF sergančiuosius, nepriklausomai nuo CFTR geno patogeninių variantų [43]. Genų terapija laikoma viena pažangiausių šiuolaikinės medicinos kryptų, siekiančia pašalinti ligos priežastį [44]. Šiuo metu klinikiniuose tyrimuose genų terapija dažniausiai skiriama įkvėpimo forma – vaisto dalelės, patekusios į kvėpavimo takus, skirtingais mechanizmais, priklausomai nuo skiriamos genų terapijos, veikia epitelio ląsteles ir koreguoja sutrikusią CFTR baltymo funkciją arba programuoja ląsteles gaminti sveiką, funkcionuojantį CFTR baltymą [43, 44].

Skiriamos dvi pagrindinės genų terapijos rūšys – neintegruojančioji ir integruojančioji [45–47]. Šiuo metu kol kas neaišku, kuris metodas bus veiksmingesnis ilgalaikėje perspektyvoje, todėl intensyvi tyrimai tęsiasi, tačiau patvirtinto ir klinikinėje praktikoje naudojamo vaisto dar nėra.

Neintegruojančiosios genų terapijos atveju į individo ląsteles įterpiamas DNR fragmentas su sveika CFTR geno kopija, kuri nėra integruojama į paciento genomą. Nors ši terapijos forma nėra ilgalaikė, nes genas neįsiterpia į DNR struktūrą, ji leidžia ląstelėms ribotą laiką gaminti funkcionalų CFTR baltymą. Funkcionalaus CFTR geno kopija pristatoma naudojant virusinį vek-

torių, pvz., adenoasocijuotą virusą, arba lipidines ląsteles. Pagrindinis šios terapijos trūkumas – trumpalaikis poveikis, trunkantis kelias savaites arba mėnesius.

Integruojančios genų terapijos metu į individo ląsteles įterpiamas DNR fragmentas su funkcionalia CFTR geno kopija, kuri tampa nuolatine genomo dalimi. Tikimasi, kad šis metodas suteiks ilgalaikį, o galbūt ir visą gyvenimą trunkantį poveikį, nes terapinė DNR lieka ląstelės genome netgi po daugelio ląstelių dalijimosi. Tokiu būdu CF sergančiajam genų terapijos gali prireikti tik vieną ar kelis kartus gyvenime. Esminis šio metodo trūkumas – ribota kontrolė, nes nėra aišku, kur konkrečiai nauja CFTR geno kopija integruojasi į genomą. Integruojančiajai genų terapijai taikyti tiriami trys metodai: lentivirusai, CRISPR/Cas9 technologija ir baziniai redaktoriai.

Lentivirusiniai vektoriai – tai genų terapijos rūšis, paremta lentivirusų gebėjimu užkrėsti žmogaus ląsteles [48]. Lentivirusai priklauso virusų šeimai, kurie infekuoja ląsteles integruodami genetinę medžiagą tiesiai į šeiminko DNR. Šis gebėjimas buvo pritaikytas terapiniais tikslais – modifikuoti lentivirusai naudojami kaip priemonė įterpti veikiančius (funkcinius) genus į žmogaus ląsteles [48]. Lentivirusinių vektorių pagrindu kuriama naujos kartos genų terapija veikia įterpdama veikiančią CFTR geno kopiją į paciento kvėpavimo takų epitelio ląstelių DNR. Šio bandomojo gydymo tikslas – pagerinti plaučių funkciją ir sumažinti paūmėjimų dažnį (ypač tų, kurie sukelia hospitalizaciją) pacientams, sergantiems CF, nepriklausomai nuo jų CFTR geno patogeninio varianto tipo, įskaitant ir tuos atvejus, kai moduliatorių terapija nėra tinkama dėl genetinių savitumų.

CRISPR/Cas9 – tai pagrindinė genomo kirpimo technologija, kurios veikimas grindžiamas gido RNR panaudojimu tikslinei DNR sekai surasti. Cas9 baltymas, vadinamas „molekulinėmis žirkklėmis“, perkerpa DNR nurodytoje vietoje [49]. Sukūrus dvigubą DNR

grandinės lūžį, ląstelė inicijuoja natūralų taisymo procesą, kurio metu gali atsirasti klaidų, pvz., insercijų arba delecijų. CRISPR/Cas9 technologija naudojama, kai siekiama pašalinti, pakeisti arba įterpti DNR sekas.

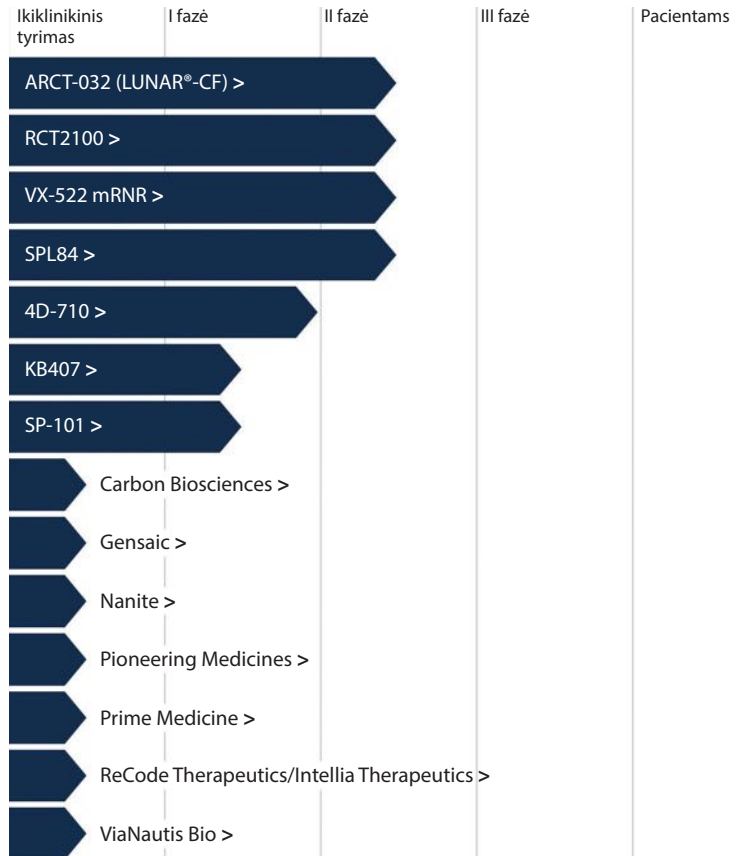
Bazių redaktoriai [50] – tai modifikuota CRISPR technologijos versija, kuri neperkerpa DNR. Ji leidžia tiksliai pakeisti pavienes DNR bazes (pvz., adeniną į guaniną arba citoziną į timiną), nesukeliant dvigubų lūžių. Šioje technologijoje naudojamas modifikuotas Cas9 baltymas, kuris nukerpa tik vieną DNR grandinę arba tiesiog stabilizuoja DNR vietą, o specifinis fermentas atlieka norimos bazės keitimą. Bazių redagavimas taikomas tada, kai reikia itin tiksliai koreguoti pavienes mutacijas, išvengiant DNR fragmentų pašalinimo.

Matricinės RNR (mRNR) terapija laikoma genų terapijos atšaka, tačiau techniniu požiūriu ji nėra klasikinė genų terapija, nes nekeičia DNR (genomo), nesiintegruoja į paciento genomą ir veikia trumpai [51]. Į ląsteles įterpiama sintetinė mRNR, pagal kurią organizmas gamina funkcinį CFTR baltymą, taip apeidamas defektyvaus ar mutavusio CFTR geno veikimą. Sintetinė mRNR pernešama lipidinėmis nanodalelėmis arba kitais vektoriais. Ši terapija neveikia genomo, todėl ji pasižymi mažesne ilgalaikio poveikio rizika bei sumažintu imuniniu atsaku, nors vis dar egzistuoja tikimybė, kad organizmas atpažins mRNR arba jos pernešiklius kaip svetimkūnius.

Vienas svarbiausių genų terapijos veiksmingumą ribojančių iššūkių – tirštas, klampus kvėpavimo takų sekretas, kuris apsunkina vaistinių dalelių patekimą į epitelio ląsteles. Prieš pradedant genų terapiją būtina taikyti sekreto pasišalinimą gerinančias priemones.

Šiuo metu toliausiai pažengęs su genų terapija siejamas gydymas (10 pav.) [9]:

- ARCT-032 (II klinikinių tyrimų fazė) – tai įkvepiamoji mRNR terapija. Jos tikslas – pernešti visą CFTR mRNR kopiją į kvėpavimo takų epitelio ląsteles, naudojant lipidų pernašos sistemą „LUNAR“. Gavus mRNR instrukcijas, epitelio ląstelės gamina funkcinį CFTR baltymą. Šis gydymo būdas galėtų būti veiksmingas bet kuriam CF sergančiam pacientui, įskaitant tuos, kuriems nustatytos „nonsense“ („x“ arba „stop“) arba kitos retos mutacijos, kurios nereaguoja į CFTR modulatorius.
- RCT2100 ir VX-522 (abu – II klinikinių tyrimų fazėje) – tai įkvepiamoji mRNR terapija. Jos



10 pav. CF gydyti kuriamos genų terapijos vaistai

CF – cistinė fibrozė.

Šaltinis: <https://apps.cff.org/trials/pipeline>

tikslas – pernešti viso ilgio CFTR mRNR kopiją į kvėpavimo takų epitelio ląsteles, naudojant lipidų nanodaleles. Epitelio ląstelės, naudodamos mRNR instrukcijas, sintetina funkcionalų CFTR baltymą. Šis gydymo būdas galėtų būti veiksmingas bet kuriam CF sergančiam pacientui, įskaitant tuos, kuriems nustatytos „nonsense“ („x“ arba „stop“) arba kitos retos mutacijos, kurios nereaguoja į CFTR modulatorius.

- SPL84 (II klinikinių tyrimų fazė) – terapija, skirta splaisingo mutacijoms. Splaisingas – tai esminis procesas, kurio metu RNR fragmentai perkerpami ir susiuvami į galutinę seką. Splaisingo mutacijos CFTR gene gali lemti netinkamą RNR apdorojimą, dėl kurio susidaro nefunkcionalus baltymas. SPL84 yra trumpas nukleotidas, prisijungiantis prie RNR ir specifiniais būdais galintis keisti jos savybes. Splaisingo mutacijos atveju trumpas nukleotidas yra skirtas užtikrinti, kad RNR būtų tinkamai perkirpta ir susiūta, leidžiant gaminti funkcinį CFTR baltymą.
- 4D-710 (pereinamoji I–II klinikinių tyrimų fazė) – tai pritaikytas adenoviruso asocijuotas vektorius, skirtas tiksliniam sveikos CFTR geno kopijos pernešimui į CF sergančių pacientų kvė-

pavimo takų epitelio ląsteles. Šis gydymas leistų ląstelėms gaminti normaliai funkcionuojantį CFTR baltymą, nepriklausomai nuo konkretaus paciento CFTR geno patogeninio varianto.

Kuriant genų terapijos preparatus, lygiagrečiai keliami svarbūs klausimai: kaip užtikrinti veiksmingą vaisto pristatymą iki smulkiausių kvėpavimo takų, kaip suvaldyti galimą nenusipėjimą imuninį atsaką bei kaip spręsti su terapija susijusius etinius aspektus, ypač taikant integruojamąją genų terapiją.

APIBENDRINIMAS

Ilgus metus CF buvo laikoma pražūtinga liga. Nors šiuo metu dar ne visiems sergantiesiems prieinamos pažangiausios gydymo galimybės, ligos eiga ir prognozė jau gerokai pasikeitė. CFTR modulatoriai padėjo sumažinti chloridų kiekį prakaitu, pagerinti plaučių funkciją ir mitybos sutrikimus, sumažinti ligos paūmėjimų dažnį, o svarbiausia – prailginti gyvenimo trukmę ir pagerinti jo kokybę. Moksliniai tyrimai nuolat progresuoja – tobulinami CFTR modulatoriai, plečiamos jų taikymo galimybės. Tuo pat metu vis daugiau vilčių siejama su genų terapija. II fazės klinikinių tyrimų duomenys leidžia tikėtis, kad genų terapija ateityje taps plačiai taikomu ir veiksmingu CF gydymo metodu.

LITERATŪRA

1. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt. Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vita Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
2. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Siparytė-Sinkevičienė B, Malakauskas K. Cistinė fibrozė paprastai. UAB „Vita Litera“, Kaunas, 2025: 170 p.
3. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR modulators: current status and evolving knowledge. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(2):186–95.
4. Garcia LCE, Petry LM, Germani PAVS, Xavier LF, de Barros PB, Meneses ADS, et al. Translational research in cystic fibrosis: from bench to bedside. *Front Pediatr.* 2022; 10:881470.
5. Pittman JE, Ferkol TW. The Evolution of cystic fibrosis care. *Chest.* 2015;148(2):533–42.
6. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol.* 2020; 10:1662.
7. McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(1):S5–12.
8. Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, et al. What the future holds: cystic fibrosis and aging. *Front Med (Lausanne).* 2024; 10:1340388.
9. Drug development pipeline. Available at: <https://apps.cff.org/trials/pipeline/>. Date assessed: 2-May-2025.
10. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010; 363(21):1991–2003.
11. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(11):1219–25.
12. Fajac I, Burgel PR, Martin C. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur Respir Rev.* 2024; 33(173):240045.
13. van Koningsbruggen-Rietschel S. Getting near to “closing the gap” in the pediatric age group for the first personalized treatment of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(5):536–7.
14. Christopher Boyd A, Guo S, Huang L, Kerem B, Oren YS, Walker AJ, et al. New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(1):S54–9.
15. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: not just a chloride channel? *Cells.* 2021; 10(11):2844.
16. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(1):93–115.
17. Bergeron C, Cantin AM. Cystic fibrosis: pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(6):715–26.
18. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/> Date assessed: 26-Apr-2025.
19. Anwar S, Peng JL, Zahid KR, Zhou YM, Ali Q, Qiu CR. Cystic fibrosis: understanding cystic fibrosis transmembrane regulator mutation classification and modulator therapies. *Adv Respir Med.* 2024; 92(4):263–77.
20. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in people with cystic fibrosis: real-world evidence in France. *Cells.* 2022; 11(11):1769.
21. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016; 7:275.
22. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012; 11(3):237–45.
23. Cystic fibrosis foundation. FDA approves ivacaftor for 23 additional CFTR mutations. Available at: <https://www.cff.org/news/2017-05/fda-approves-ivacaftor-23-additional-cftr-mutations>. Date assessed: 25-Apr-2025.
24. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(127):66–71.
25. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):220–31.
26. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018; 379(17):1612–20.
27. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):524–33.
28. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809–19.
29. Perrotta N, Fiorito LA, Casini G, Gentile R, Vescovo R, Picciocchi A, et al. Improved clinical outcomes with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease: real-world evidence from an Italian single-center study. *Pharmacol Res Perspect.* 2025; 13(2):e70083.
30. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, Prieur B, Burgel PR. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res.* 2021; 80:100829.
31. Connett GJ, Maguire S, Larcombe Tc, Scanlan N, Shinde Ss, Muthukumarana T, et al. Real-world impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in young people with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Respir Med.* 2025; 236:107882.
32. Alyftrek™ (vanzacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Mechanism of action. Available at: <https://www.alyftrekhcp.com/mechanism-of-action>. Date assessed: 3-May-2025
33. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2025; 13(3):256–71.
34. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-

- 105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2025; 13(3):244–55.
35. **Wang Y, Ma B, Li W, Li P.** Efficacy and safety of triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13:863280.
36. Cystic fibrosis foundation. CFTR modulators therapies. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies> Date assessed: 27-Apr-2025.
37. 2022 cystic fibrosis foundation patient registry highlights. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2023-05/2022-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Handout.pdf> Date assessed: 25-Apr-2025.
38. **Benden C, Schwarz C.** CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther.* 2021; 7(2):377–93.
39. 2023 cystic fibrosis foundation patient registry highlights. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> Date assessed: 25-Apr-2025.
40. **Despotes KA, Donaldson SH.** Current state of CFTR modulators for treatment of cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022; 65:102239.
41. **Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K, Nichols DP.** Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros.* 2020; 19(5):762–7.
42. **Fajac I, Sermet I.** Therapeutic approaches for patients with cystic fibrosis not eligible for current CFTR modulators. *Cells.* 2021; 10(10):2793.
43. **Sui H, Xu X, Su Y, Gong Z, Yao M, Liu X, et al.** Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and prospects. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1015926.
44. **Lomunova MA, Gershovich PM.** Gene therapy for cystic fibrosis: recent advances and future prospects. *Acta Naturae.* 2023; 15(2):20–31.
45. Cystic fibrosis foundation. Gene Therapy for Cystic Fibrosis. Available at: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/gene-therapy-cystic-fibrosis> Date assessed: 27-Apr-2025.
46. **Lee JA, Cho A, Huang EN, Xu Y, Quach H, Hu J, Wong AP.** Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med.* 2021; 19(1):452.
47. **Plasschaert LW, MacDonald KD, Moffit JS.** Current landscape of cystic fibrosis gene therapy. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1476331.
48. **Davies JC, Polineni D, Boyd AC, Donaldson S, Gill DR, Griesenbach U, et al.** Lentiviral gene therapy for cystic fibrosis: a promising approach and first-in-human trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 210(12):1398–1408.
49. **Asmamaw M, Zawdie B.** Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics.* 2021; 15:353–61.
50. **Eid A, Alshareef S, Mahfouz MM.** CRISPR base editors: genome editing without double-stranded breaks. *Biochem J.* 2018; 475(11):1955–64.
51. **Chabanovska O, Galow AM, David R, Lemcke H.** mRNA - A game changer in regenerative medicine, cell-based therapy and reprogramming strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 179:114002.