

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Perspektywy leczenia przyczynowego mukowiscydozy



Prospects in the medications directed at treating the underlying cause of CF

Ewa Tramś, Dorota Sands*

Zakład Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 23.05.2015

Zaakceptowano: 08.06.2015

Dostępne online: 17.06.2015

Słowa kluczowe:

- mukowiscydoza
- korektory
- wzmacniacze
- ivacaftor
- ataluren
- HTS
- genoterapia

Keywords:

- Cystic fibrosis
- Correctors
- Potentiators
- Ivacaftor
- Ataluren
- High-throughput screening
- Genotherapy

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a single gene disorder, inherited in an autosomal recessive manner. Occurring CFTR defect leads predominantly to production of excessively viscous mucus, dysfunction of enzymatic activity of the pancreas and increased sodium chloride content in sweat. Currently used symptomatic treatment is associated with a significant reduction in the quality of life of the patient. The “high throughput screening” technique resulted in the detection of two groups of potential medications – potentiators and amplifiers. Mutations in the CFTR gene are divided into 6 classes, depending on whether the disturbance is in the translation process, protein maturation, or CFTR channel not fulfilling its function. The first class of mutations is associated with the formation of premature STOP codon, a compound which “masks” the process is ataluren. Mutations in the second class guide misfolded protein to degradation pathway. Correctors correct protein folding process and prevent its degradation. Mutation classes III to VI are associated with abnormal operation of the CFTR channel in the cell membrane. Amplifiers improve the function of the channel. Ivacaftor (VX-770) is a transmembrane transport regulator approved for treating patients with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1255P, S549N and S549R mutations. The second method of treatment is the gene therapy. By using viral and non-viral vectors, new copies of gene free of the mutation causing CF are introduced into the cells. The proteins encoded by these genes allow restoration of normal cell function. However, at the moment this form of treatment is in clinical trials.

© 2015 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, Polska.

Adres email: dorsan8@gmail.com (D. Sands).<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2015.06.005>

0031-3939/© 2015 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

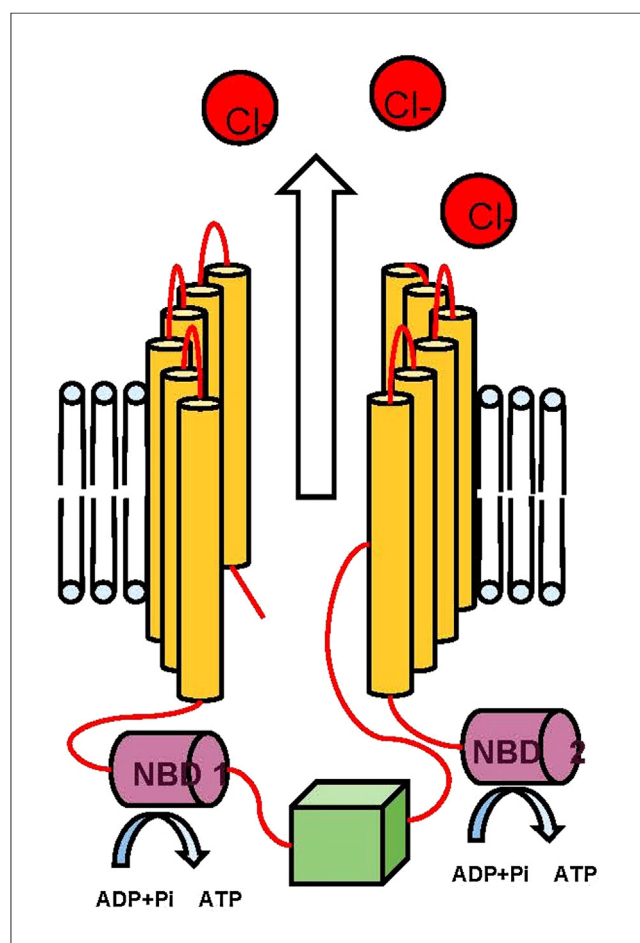
Mukowiscydoza jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych występujących u rasy białej. Jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. W międzynarodowej elektronicznej bazie danych OMIM zawierającej informacje o chorobach uwarunkowanych genetycznie występujących u człowieka opisana jest kodem 219700 [1]. Jako jednostka chorobowa mukowiscydoza została opisana i wyodrębniona dopiero w 1938 r. przez Dorothy Andersen [2]. Gen *CFTR* (*Cystic fibrosis transmembrane regulator*) odpowiedzialny za wystąpienie tej choroby znajduje się na 7. chromosomie w locus 7q31.2. Koduje on białko przezbłonowe, które jest regulatorem transportu jonów w komórkach nabłonkowych gruczołów potowych, trzustki, przewodu pokarmowego, układu oddechowego i nasieniowodów [1–4]. Nieprawidłowa funkcja kanału jonowego prowadzi do powstania gęstej, lepkiej wydzieliny, gromadzącej się w przewodach gruczołowych. Powoduje to ich zacinanie, zapalenie, destrukcję komórek narządowych oraz rozrost tkanki łącznej [5, 6]. Od czasu oficjalnego odkrycia i opisanie mukowiscydozy w połowie XX wieku wprowadzono wiele nowych

metod leczenia objawowego, co pozwoliło wydłużyć czas przeżycia pacjentów z kilku miesięcy/lat do kilkudziesięciu lat. Badania przesiewowe noworodków umożliwiły wdrożenie leczenia jeszcze przed wystąpieniem objawów, co spowalnia nieodwracalne zmiany narządowe [7]. Obecnie podstawą leczenia jest dieta wysokoenergetyczna, dodatkowa podaż enzymów trzustkowych, terapia inhalacyjno-drenażowa i antybiotykoterapia [5].

Antybiotykoterapia ma na celu zwalczanie zakażeń i spowolnienie progresji zmian oskrzelowo-płucnych w CF. Stosowana jest zarówno w nowych zakażeniach oskrzelowo-płucnych, jak i zaostrzeniach przewlekłych zmian zapalnych [1, 5]. Przełomem może okazać się leczenie przyczynowe, tzn. działanie bezpośrednio na wadliwy gen *CFTR*, dzięki czemu uda się zapobiec objawom chorobowym, a nie tylko im przeciwdziałać [8].

Gen *CFTR*

Pierwsze wzmianki na temat mukowiscydozy wspominające o „noworodkach o słonym pocie, które miały wkrótce umrzeć” datuje się na początek XVII wieku [9, 10]. Obecnie znanych jest ponad 1900 mutacji, a liczba ta wciąż się powiększa, ponieważ stale wykrywane są nowe. Nierzadko też po obserwacji klinicznej zmieniany jest status mutacji, np. z patogenicznej na powodującą tylko choroby *CFTR*-zależne lub niepatogeniczną. Baza *CFTR2* jest światową bazą, w której wiele mutacji zostało skatalogowanych i opisanych pod względem ich patogeniczności [1, 9]. Gen *CFTR* został zlokalizowany na długim ramieniu 7. chromosomu w pozycji 7q31.2 w 1985 r., a jego pełną sekwencję poznano w 1989 r. [5, 11, 12]. Koduje on białko *CFTR*, które znajduje się na powierzchni komórki i spełnia rolę kanału jonowego regulowanego przez cykliczny AMP. Dwie domeny MSD (*membrane-spanning domain*), każda składająca się z sześciu przezbłonowych segmentów, tworzą selektywny kanał *CFTR*. Dwie domeny NBD (*nucleotide binding domain*) kontrolują otwieranie kanału *CFTR* poprzez wiązanie ATP. Dodatkową kontrolę sprawuje domena regulatorowa R (*regulatory domain*) [4, 5, 9, 13]. Fosforylacja domeny regulatorowej R przez kinazę białkową A jest niezbędna do funkcjonowania kanału. Kanał utworzony przez ten kompleks odpowiada za transport jonów Cl^- i dwuwęglanów (HCO_3^-) oraz reguluje działanie kanału sodowego ENaC (*epithelial sodium channel*) i kanału chlorkowego ORCC (*outwardly rectifying chloride channel*) (Ryc. 1). Defekt kanału prowadzi do zmniejszenia sekrecji anionów chlorkowych do światła przewodu i hiperabsorpcji sodu do komórek nabłonkowych, a co za tym idzie – wody. Powoduje to odwodnienie i zagęszczenie wydzieliny, co sprzyja m.in. rozwojowi bakterii *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* w drogach oddechowych, występowaniu nawracających zakażeń układu oddechowego, prowadzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki czy niepłodności męskiej [5, 9, 14].



Ryc. 1 – Schemat budowy i działania kanału *CFTR*
NBD1/2 – nucleotide binding domain 1/2; R – regulatory domain; Cl^- – chloride ion

Fig. 1 – Diagram of the construction and effect of the *CFTR* channel

Klasy mutacji genu *CFTR*

Mutacje zostały podzielone na 6 klas według efektu, jaki wywierają na budowę i funkcje białka *CFTR*. Klasa pierwsza

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10162909>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10162909>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)