

LETNO SREČANJE
EVROPSKEGA ZDRAŽENJA
ZA CISTIČNO FIBROZO

Alja Klara in Sabina UGOVŠEK
Črnivec, 21. junij 2014

Poročilo



- Vincent Gulmans (Nizozemska)
 - raziskave na ljudeh (Malta, mar 14)
 - 9. evropsko srečanje mladih raziskovalcev (Pariz, feb 15)
 - proračun (Hilde De Keyser)
 - ECFS – klinična preskušanja raziskav
(<https://www.ecfs.eu/ctn>)
- 2015 → volitve
- 2014 → teden osveščenosti o CF (od 17. do 23. novembra)



Mednarodno sodelovanje



□ CF oskrba in raziskave

- skrb za odrasle → projektna skupina ECFS (multidisciplinarni pristop, sodelovanje CF strokovnjakov, zlasti pri prehodu iz pediatrične v odraslo oskrbo)
- Evropski standardi oskrbe bolnikov s CF (ECFS) – 2014
 - <http://www.cf-europe.eu/standards-of-care>
- Register za CF (ECFS) – poročilo za leto 2010 → SLO (UKCL – PK+IK, KOPA Golnik)
 - <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>
- projekt IMPACCT – namenjen preprečevanju okužb s Pseudomonas aeruginosa v pljučih bolnikov s CF
 - <http://impactt.eu>

□ EU

- posvetovanje in razprave (Evropski parlament)
- strokovni nasveti (ECORN-CF)
 - <http://ecorn-cf.eu>

Izobraževanje in usposobljenje



v letu 2013

- konferenca v Rusiji
- CF konferenca v Lizboni
- jugovzhodno evropska CF konferenca v Srbiji



v letu 2014

- baltska konferenca - Estonija & Latvija
- Evropsko srečanje mladih raziskovalcev
- CF konferenca na Švedskem



Evropski register za CF (ECFS)

bistveno orodje za izboljšanje oskrbe pacientov s CF



dr. Edward McKone (direktor registra za CF, iz Irske)

<http://www.cftr2.org>



- Pomembnost registra za CF:
 - izboljša oskrbo patientov s CF v državi (kakovost centra, primerjava z drugimi centri, potreba po izboljšanju oskrbe)
 - pomaga pri dostopih do novih terapij za CF (sodelovanje pri kliničnih preskušanjih novih zdravil, spremljanje učinkovitosti novih terapij in varnega zdravljenja, primerjanje študij učinkovitosti)

Register in dostop do novih zdravljenj CF



- EMA (European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>
- FDA (Food and Drug Administration)

zahtevata spremjanje novih CF
zdravljenj (zdravila sirote – za RB)



- registri so prilagojeni na zbiranje informacij novega zdravljenja, za identifikacijo razlik v dostopnosti zdravil
- registri vplivajo na boljšo oskrbo in kakovost življenja pacientov s CF

37th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
11 - 14 JUNE 2014 | GOTHEBORG, SWEDEN



WELCOME

SVENSKA MÄSSAN
EXHIBITION & CONVENTION CENTRE

Entré 5
Entrance No.5



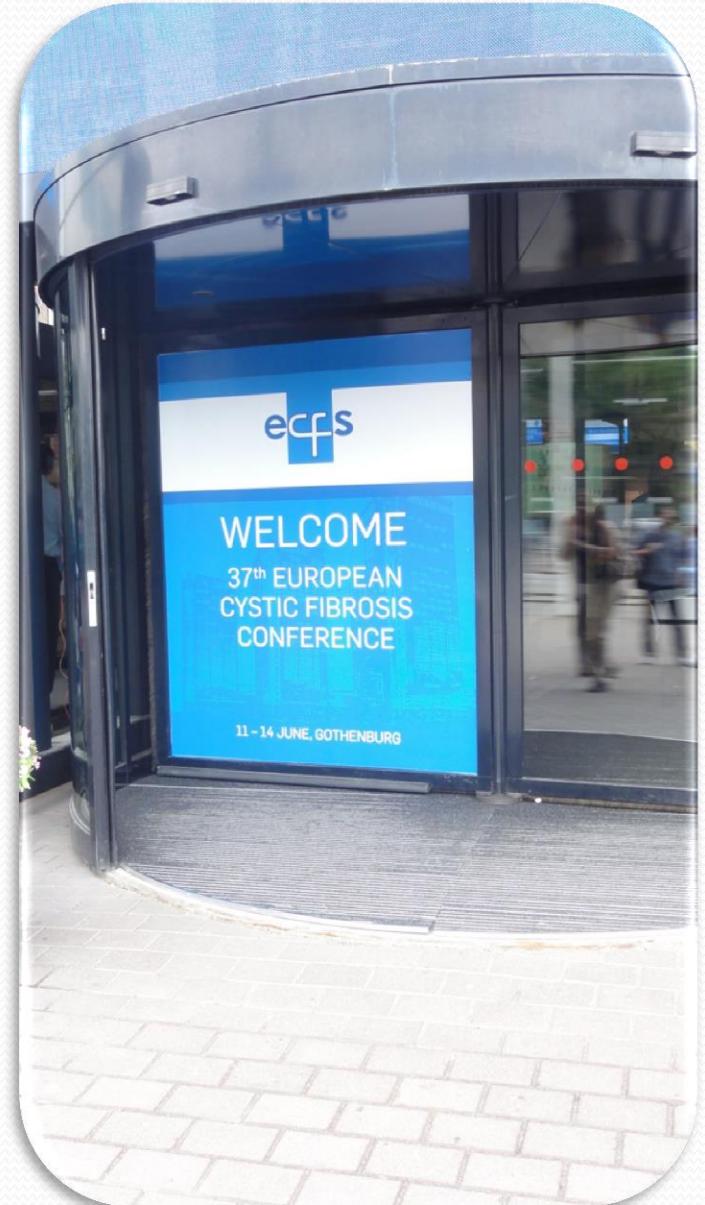
SVENSKA MÄSSAN
EXHIBITION & CONVENTION CENTRE

Entré 5
Entrance No.5



Konferenční center

Jacquelien Noordhoek –
podpredsednica CFE (Nizozemska)



Ivakaftor in druge učinkovine – majhna molekula za zdravljenje CF



Stuart Elborn – predsednik ECFS



11 - 14 JUNE 2014
GOTHENBURG, SWEDEN

37th EUROPEAN
CYSTIC FIBROSIS
CONFERENCE



App generously sponsored by Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

VERTEX
THE SCIENCE of POSSIBILITY

Specifičnost medicine

- uporaba sistema biologije, ki analizira vzrok bolezni za posameznega bolnika na molekularnem nivoju in nato uporabi ciljno zdravljenje, ki je prilagojeno bolniku
- odzivi bolnikov so različni, te odzive se lahko organizira v skupine in na podlagi teh skupin bi lahko potekalo diagnosticiranje in zdravljenje bolezni

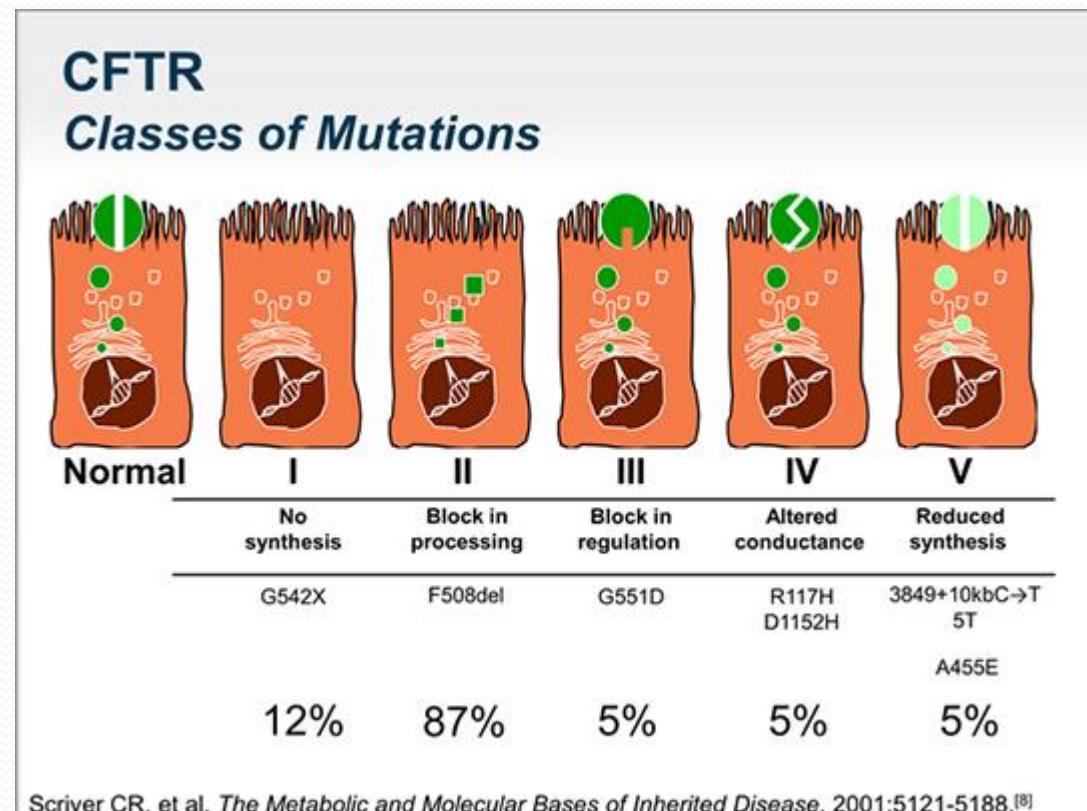


CFTR mutacije

- običajno je gen CFTR prepisan v beljakovino CFTR s polno dolžino, ki prehaja skozi celico v pljuča in druga tkiva (sinusi, črevesje, semenovod) – ohranja tekočino na površini dihalnih poti, ki omogoča transport NaCl
- na žalost je pri CF nekje v tem procesu problem – včasih ni beljakovine CFTR ali pa ne deluje normalno, ko je na površini celice
- poznavanje teh okoliščin je ključnega pomena za poskus poprave osnovnega problema pri CF – mutacije so razdeljene v razrede

Razredi CFTR mutacij

- I – ni sinteze belj.
- II – onemogočen proces belj.
- III – onemogočen prepis
- IV – motena prevodnost
- V – zmanjšana sinteza



Mutacije razreda I

Molekularna napaka

- ne privedejo do funkcionalne beljakovine CFTR
- običajno „stop kodon“, povzroči prezgodnje krajšanje beljakovine, ni stabilna in ne pride na površino celice
- če ni funkcionalne beljakovine CFTR gre ponavadi za hudo bolezen

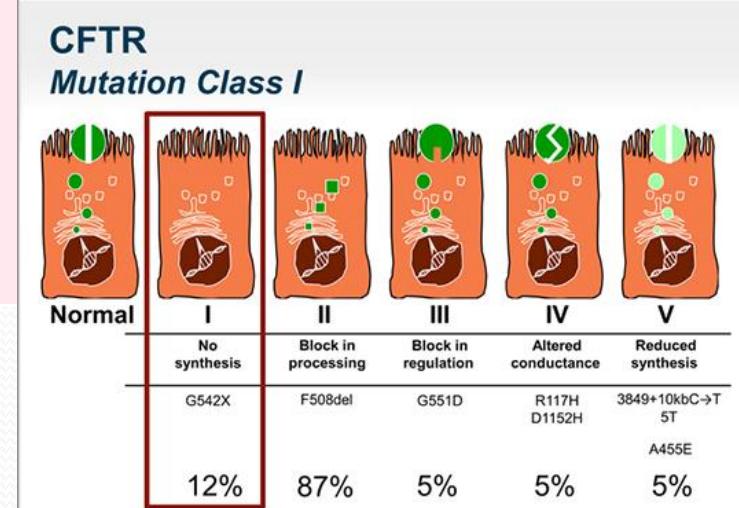
Funkcionalna posledica

CFTR beljakovina ni izražena

Primeri mutacij

W1282X,
R553X,
G542X,
R1162X,
S1255X,
W1316X

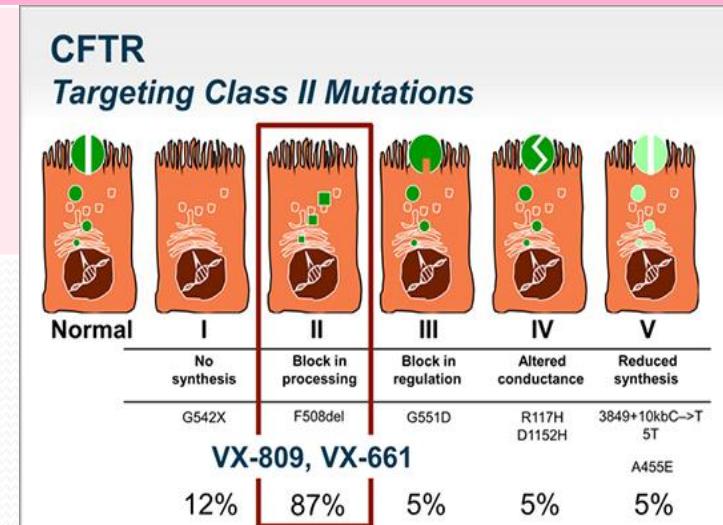
Učinkovina Ataluren lahko z indukcijo prebere PTC in omogoči prepis celotne CFTR beljakovine.



Mutacije razreda II

Molekularna napaka	<ul style="list-style-type: none"> - beljakovina je nepravilno zgubana - nastane nepravilni kloridni kanal, ki onemogoča prehod Cl ionov na celično membrano - ne zadošča za ustvarjanje potrebne tekočine na površino dihalnih celic
Funkcionalna posledica	onemogoča proces beljakovine
Primeri mutacij	F508del 1507del N1303K S549N

Korektorji (npr. VX-809) lahko delno popravijo zgubanje beljakovine, potrebno je še odprtje kloridnega kanala.



Mutacije razreda III

Molekularna napaka	<ul style="list-style-type: none"> - ima beljakovino, ki nepravilno deluje in ne pride na površino celice - kloridni kanal se ne odpre, zelo malo prevoden ali nič - kloridi se ne prenesejo na površino celice 																								
Funkcionalna posledica	onemogoča prepis beljakovine																								
Primeri mutacij	G551D, G551S, G1349D																								
Potenciatorji (npr. VX-770) omogočajo odprtje kloridnega kanala.	<p>Cystic Fibrosis Gene-Based Therapeutic Approach</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>No synthesis</th> <th>Block in processing</th> <th>Block in regulation</th> <th>Altered conductance</th> <th>Reduced synthesis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td>G542X</td> <td>F508del</td> <td>G551D</td> <td>R111H D1152H</td> <td>3849+10kbC→T 5T</td> </tr> <tr> <td>IVACAFTOR</td> <td>12%</td> <td>87%</td> <td>5%</td> <td>5%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A455E</td> </tr> </tbody> </table>		No synthesis	Block in processing	Block in regulation	Altered conductance	Reduced synthesis	Normal	G542X	F508del	G551D	R111H D1152H	3849+10kbC→T 5T	IVACAFTOR	12%	87%	5%	5%	5%						A455E
	No synthesis	Block in processing	Block in regulation	Altered conductance	Reduced synthesis																				
Normal	G542X	F508del	G551D	R111H D1152H	3849+10kbC→T 5T																				
IVACAFTOR	12%	87%	5%	5%	5%																				
					A455E																				

Mutacije razreda IV

Molekularna napaka	<ul style="list-style-type: none"> - ima beljakovino, ki nepravilno deluje in ne pride na površino celice - kloridni kanal se odpre, vendar prenos kloridnih ionov ni normalen - le majhna količina klorida se prenese na površino celice 																												
Funkcionalna posledica	moten prenos kloridnih ionov																												
Primeri mutacij	<p>R117H, R334W, R347P</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Class</th> <th>Description</th> <th>Example</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal</td> <td>Protein synthesized and functional</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>No synthesis</td> <td>G542X</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Block in processing</td> <td>F508del</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Block in regulation</td> <td>G551D R117H D1152H</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Altered conductance</td> <td>3849+10kbC→T A455E</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Reduced synthesis</td> <td></td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>	Class	Description	Example	Percentage	Normal	Protein synthesized and functional			III	No synthesis	G542X	12%	IV	Block in processing	F508del	87%	V	Block in regulation	G551D R117H D1152H	5%		Altered conductance	3849+10kbC→T A455E	5%		Reduced synthesis		5%
Class	Description	Example	Percentage																										
Normal	Protein synthesized and functional																												
III	No synthesis	G542X	12%																										
IV	Block in processing	F508del	87%																										
V	Block in regulation	G551D R117H D1152H	5%																										
	Altered conductance	3849+10kbC→T A455E	5%																										
	Reduced synthesis		5%																										

Mutacije razreda V

Molekularna napaka	<ul style="list-style-type: none"> - ima beljakovino, ki pride na površino celice, vendar v majhni količini - zmanjšana količina klorida se prenese na površino celice
Funkcionalna posledica	zmanjšana sinteza
Primeri mutacij	A445E 3849+10kCT 2789+5GA

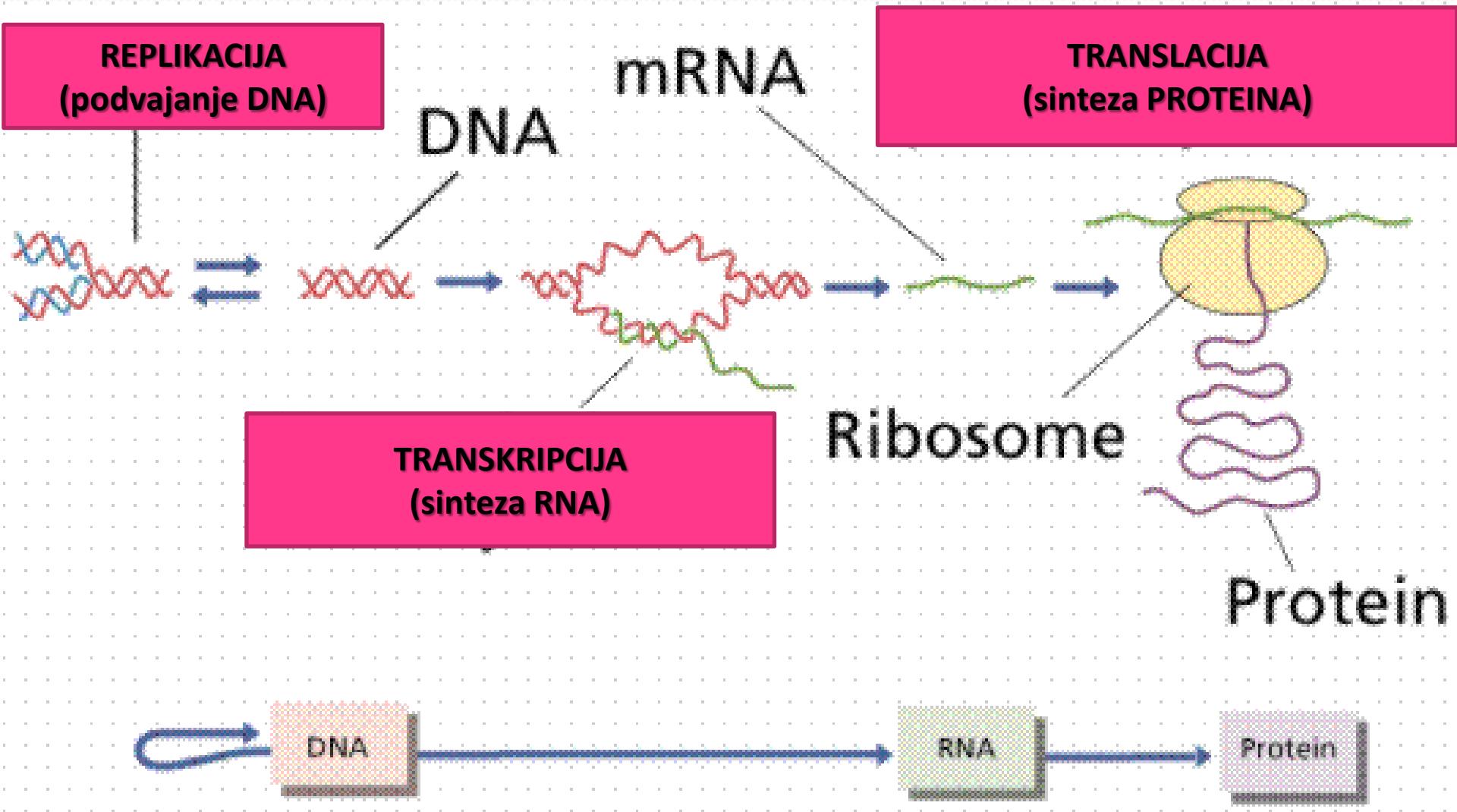
CFTR
Mutation Classes III, IV, and V

	No synthesis	Block in processing	Block in regulation	Altered conductance	Reduced synthesis
Normal	G542X	F508del	G551D	R117H D115H	3849+10kbC→T 5T
I					A455E
II					
III					
IV					
V					
	12%	87%	5%	5%	5%

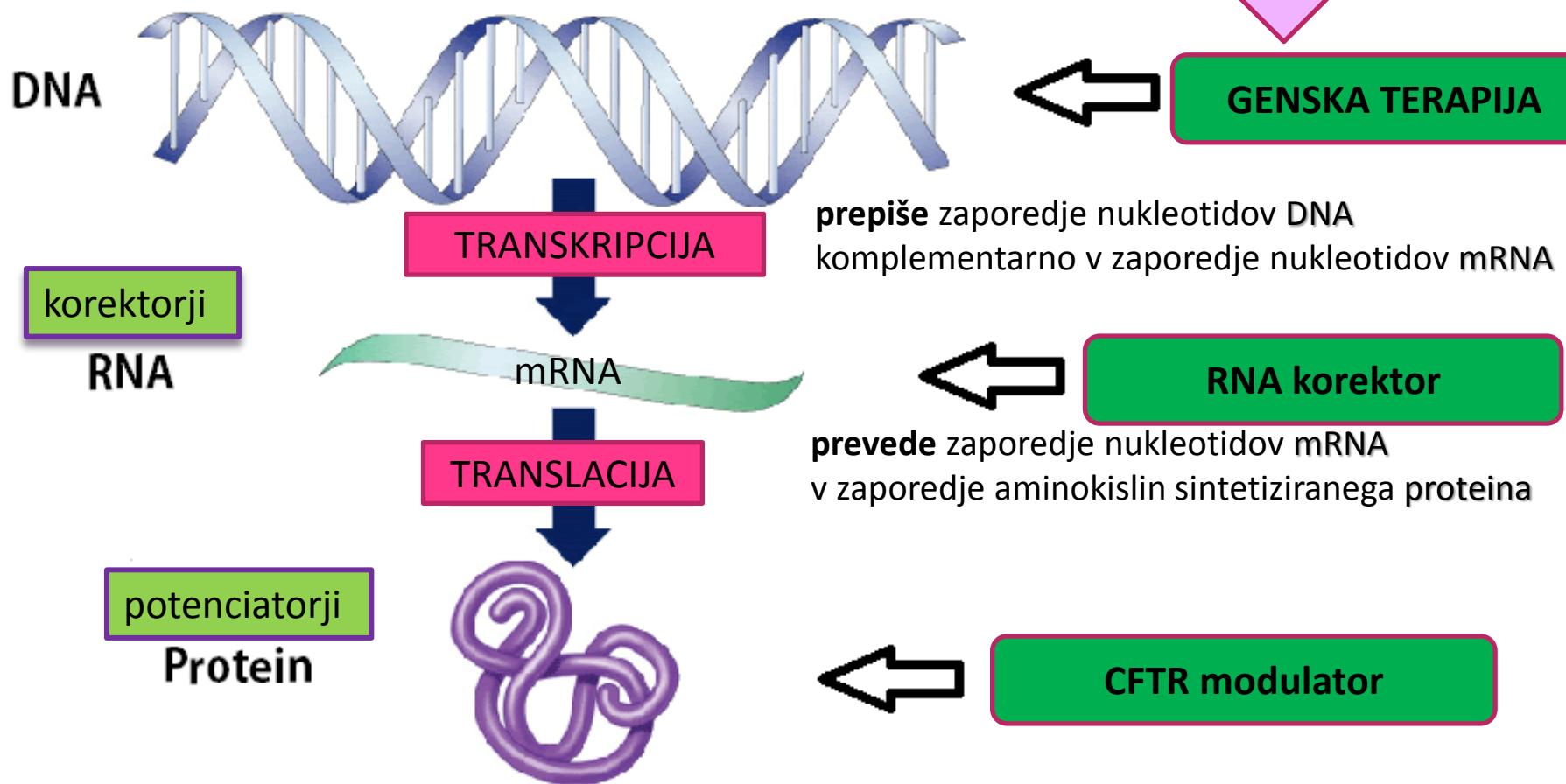
Razredi mutacij CFTR

Normal	I	II	III	IV	V	VI
<p>Mature functional CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Absent nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Unstable truncated RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Protease destruction of misfolded CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Defective channel regulation</p> <p>Golgi</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Defective CFTR channel</p> <p>Golgi</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Scarce functional CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Scarce nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Correct RNA</p> <p>Incorrect RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>	<p>Decreased CFTR membrane stability</p> <p>Golgi</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p>
CFTR defect	No functional CFTR protein	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced synthesis of CFTR	Decreased CFTR stability
Type of mutations	Nonsense; frameshift; canonical splice	Missense; aminoacid deletion	Missense; aminoacid change	Missense; aminoacid change	Splicing defect; missense	Missense; aminoacid change
Specific mutation examples ¹¹	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Replikacija, Transkripcija, Translacija

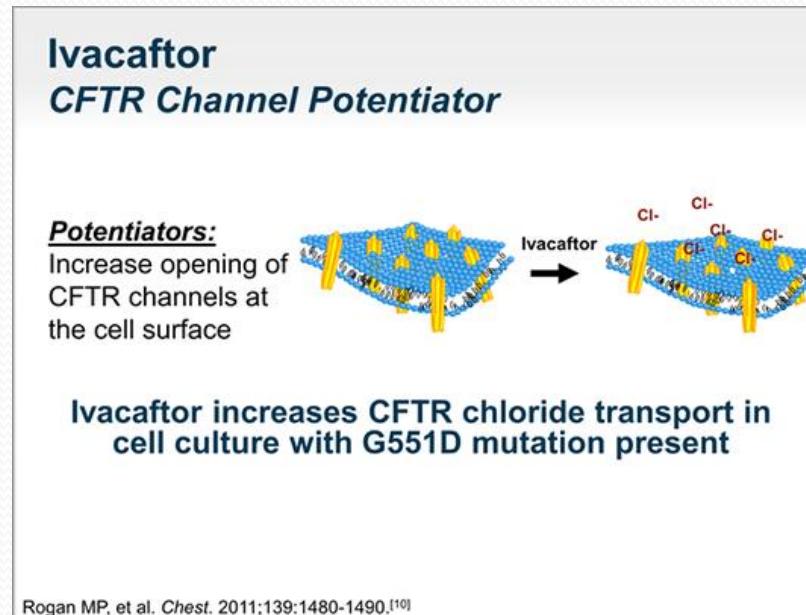


Nove oblike zdravljenja



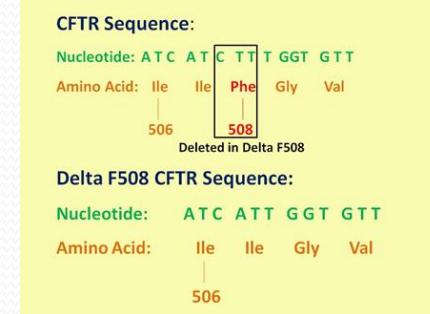
Rezultati raziskav

- učinkovina IVAKAFTOR je **potenciator**, ki odpira kloridni kanal na celični površini, kar poveča prenos kloridnih ionov
- ker ivakaftor pomaga izboljšati prenos kloridnih ionov, so raziskave osredotočili tudi na druge mutacije iz razreda III, IV, V

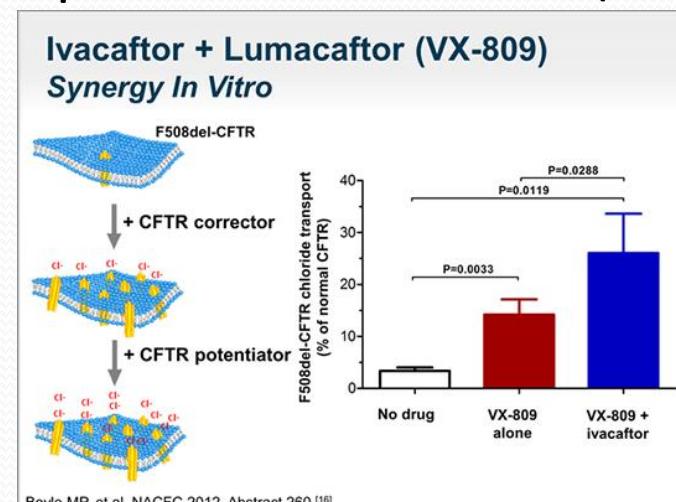


Rezultati za mutacijo delta F508

- raziskava za mutacijo iz razreda II
(delta F508/ delta F508)
- 1.) beljakovino dobiti na celično površino (VX-809, VX-661)
LUMAKAFTOR je **korektor**, ki poveča količino beljakovine na celično površino
- 2.) odpreti kloridni kanal in povečati prevodnost kloridov (VX-770 – IVAKAFTOR)



Ivacaftor (Kalydeco™), Vertex
Evropska komisija je dovoljenje za promet z zdravilom po vsej EU odobrila 23. julija 2012.



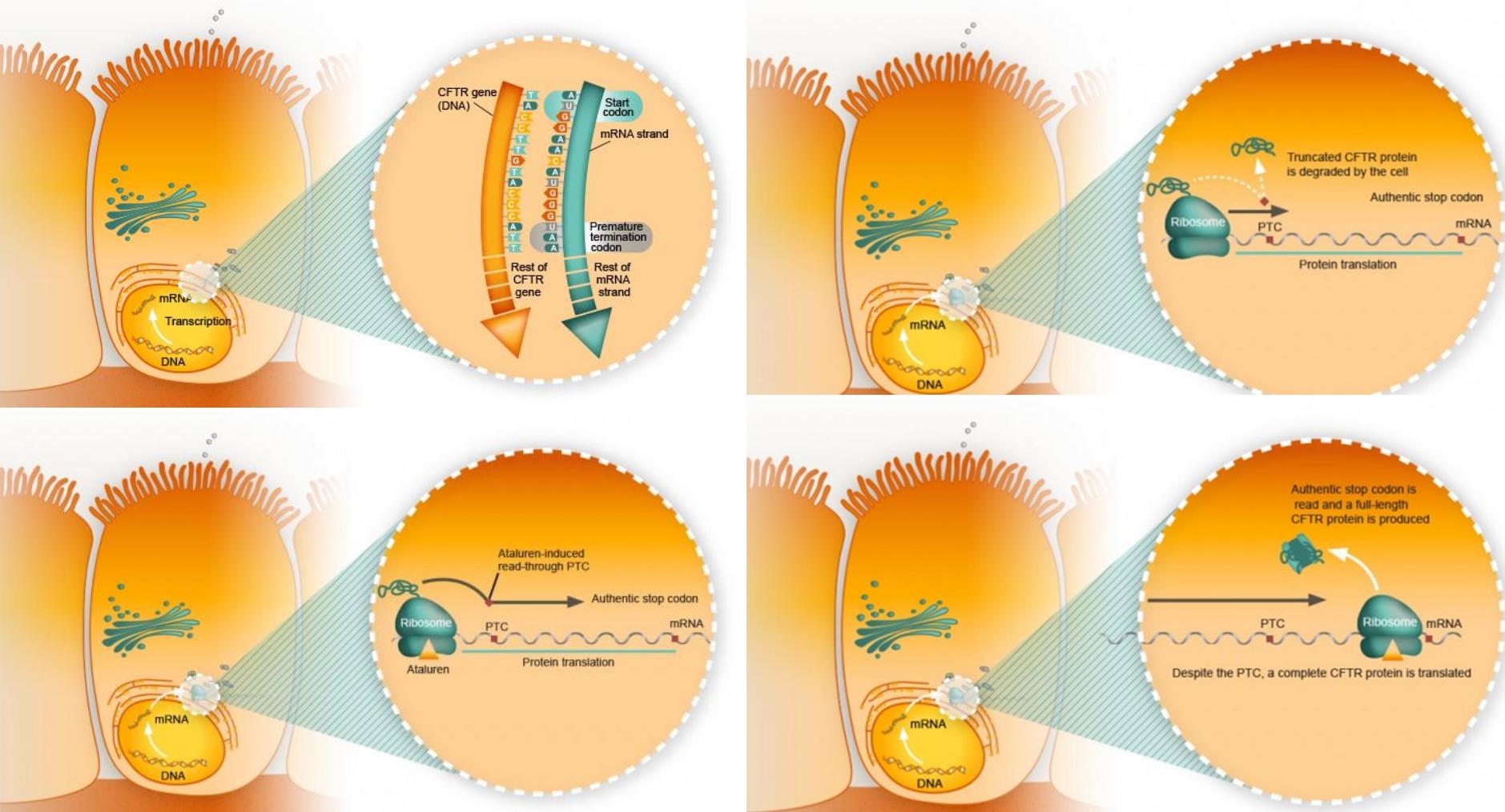
Ataluren

za zdravljenje nesmiselne mutacije cistične fibroze (razred I)

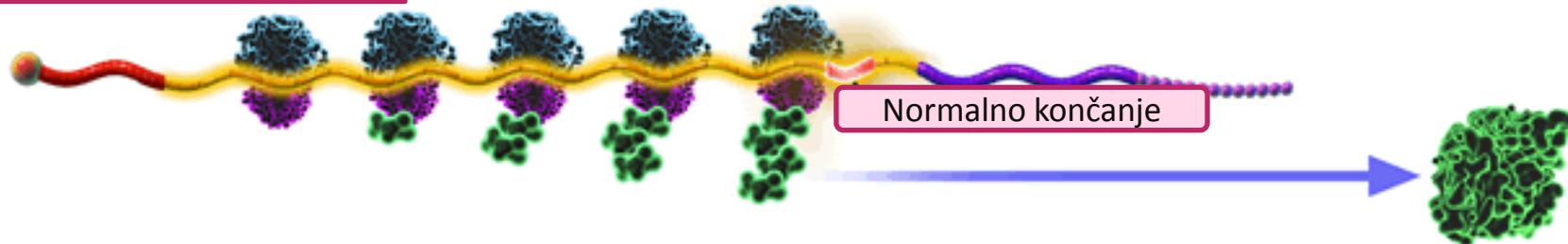
- učinkovina ATALUREN odpravlja prezgodnje končanje kodona – PTC (*premature termination codons*) ali nesmiselno mutacijo v genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)
- omogoča translacijo, prevede zaporedje nukleotidov mRNA v zaporedje aminokislin sintetizirane beljakovine in prepreči, da bi se zaporedje prezgodaj končalo
- sodeluje z ribosomi, ki so sestavni del celice, sestavljeni iz ribosomske (rRNA) in dekodira mRNA molekule ter proizvaja beljakovino
- ribosomom omogoča prebrati prezgodnji „stop“ kodon na mRNA in proizvaja polno dolžino funkcionalne beljakovine CFTR, ki jo prenaša na površino celice
- ribosomi so namenjeni prevajanju (translaciiji) informacijske (mRNA) v polipeptidno verigo (npr. protein)
- 22. maja 2014 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) sprejel pozitivno mnenje o pogojnem dovoljenju za promet zdravila Translarna™ z zdravilno učinkovino **ataluren** za zdravljenje nesmiselne mutacije Duchenove mišične distrofije (nmDMD) in nesmiselne mutacije pri Cistični fibrozi (nmCF)

CFTR gen je odsek v DNA, ki vsebuje sporočilo, zaporedje nukleotidov, ki se iz DNA komplementarno prepišejo (transkripcija) v zaporedje nukleotidov RNA (mRNA – informacijska, rRNA – ribosomska, tRNA – transportna), ta pa prevede (translacija) v zgradbo CFTR beljakovine.

Zaradi nesmiselne mutacije („stop“ kodona) je krajša CFTR beljakovina razgrajena v celici. Ataluren sproži branje PTC, originalni „stop“ kodon je prebran in izdelana je CFTR beljakovina v polni dolžini. Kljub PTC je beljakovina CFTR prevedena.



Normalna translacija

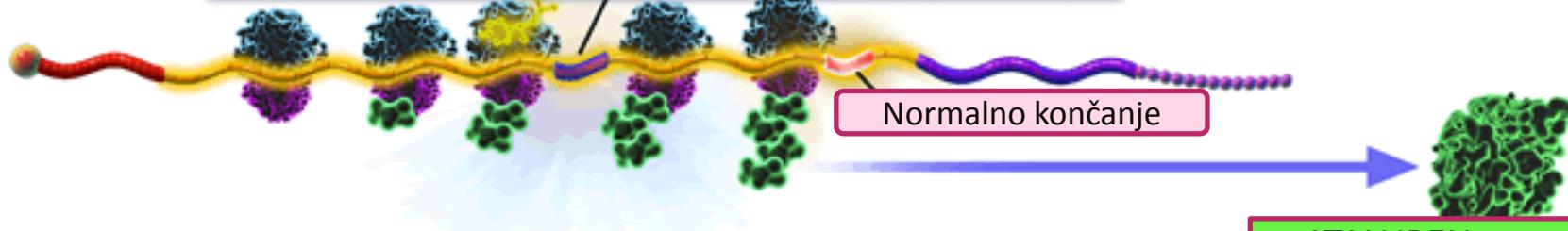


Nepopolna translacija



ATALUREN - omogoča translacijsko

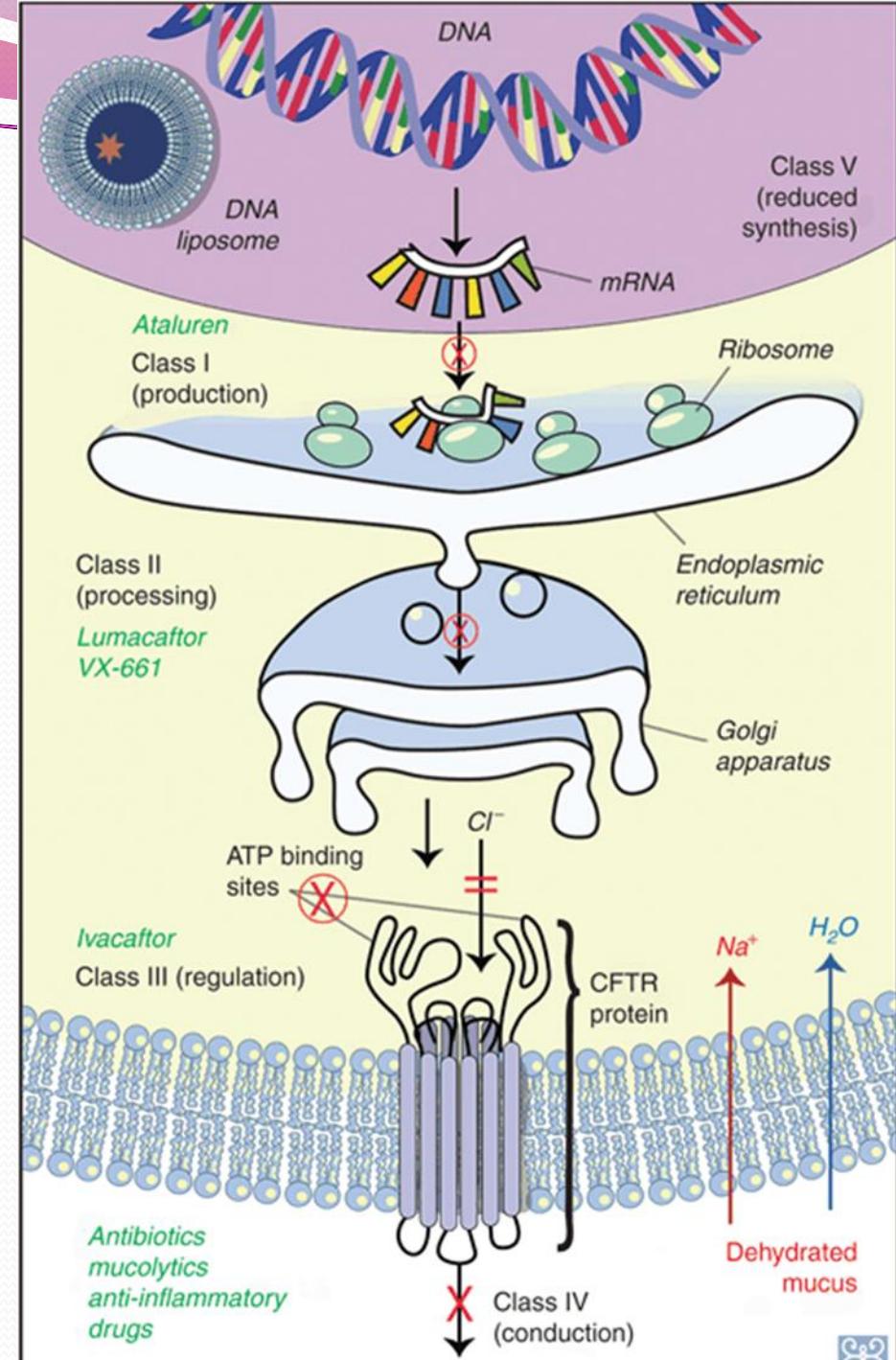
ATALUREN - omogoča translacijsko od prezgodnjega končanja



ATALUREN – omogoča
funkcionalno beljakovino

Nove učinkovine

- Ataluren (PTC124) -
Translarna™, PTC Therapeutics
- Lumacaftor (VX-661)
- Ivacaftor (VX-770) -
Kalydeco™, Vertex



Molekularna napaka CFTR (transmembranski regulator za cistično fibrozo) je v sintezi ali funkciji CFTR beljakovine.

- 1.) spojine, kot je PTC 124 (Ataluren) omogočajo, da se mutacije v razredu I (npr. R1162X) prevedejo v popolno dolžino CFTR beljakovine
- 2.) CFTR **korektorji**, kot je VX-809 (Lumacaftor) omogočajo, da se za mutacije v razredu II (npr. F508del) poveča količina CFTR beljakovine na celični membrani
- 3.) CFTR **potenciatorji**, kot je VX-770 (Ivacaftor) omogočajo, da se za mutacije v razredu II, III (npr. G551D), IV odpira kloridni kanal, ki je že na celični površini

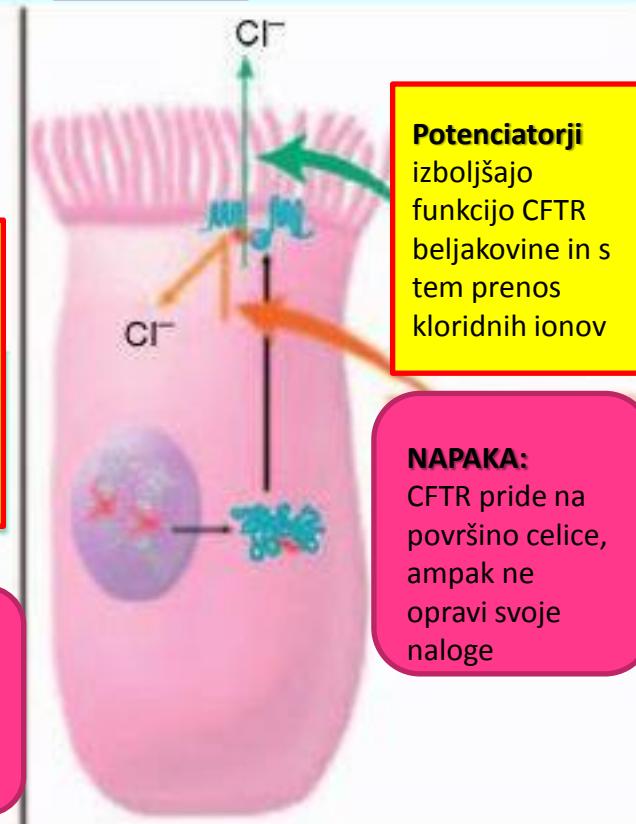
Ataluren



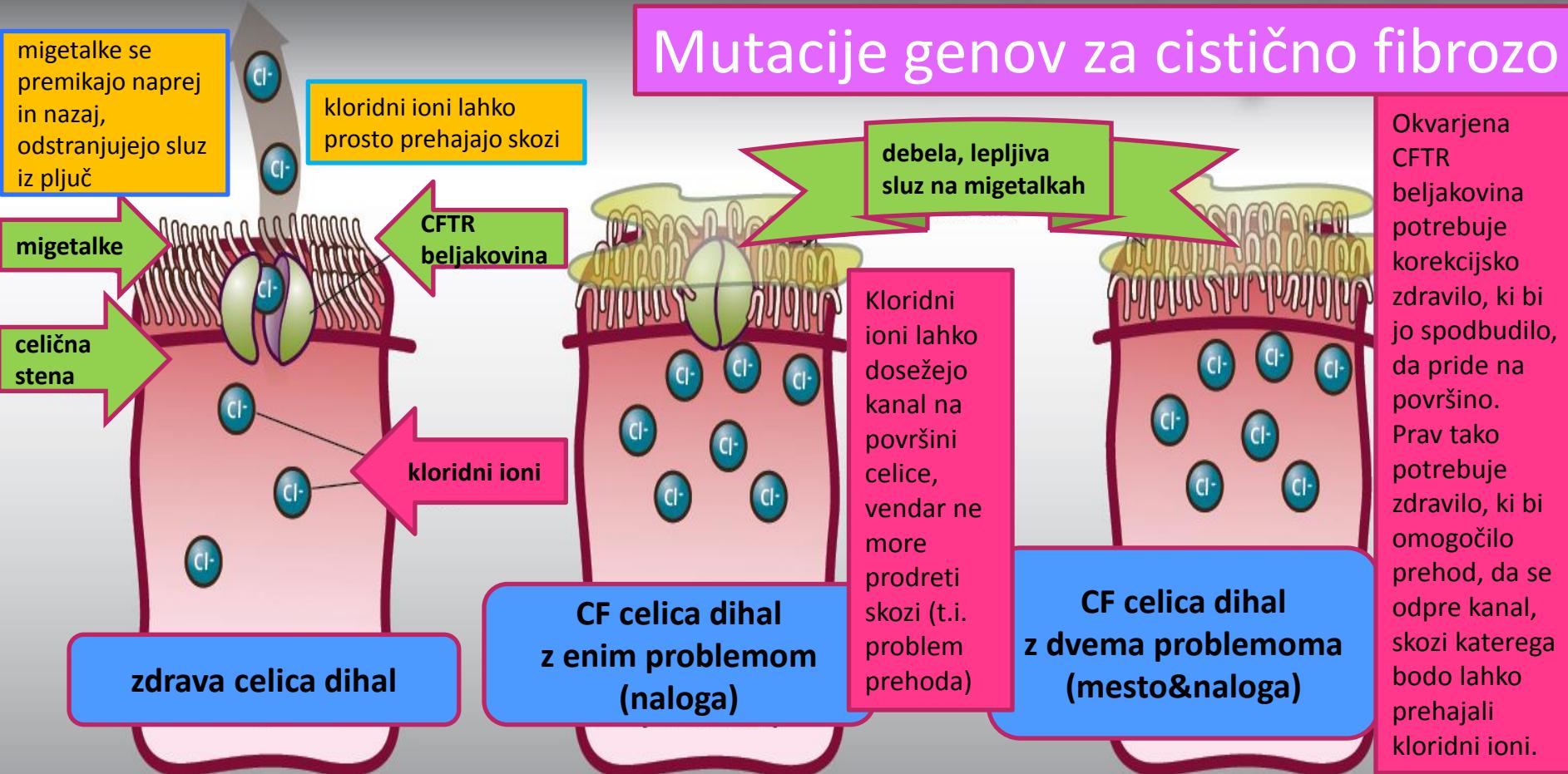
Lumacaftor



Ivacaftor



Mutacije genov za cistično fibrozo



Normalna DNA:

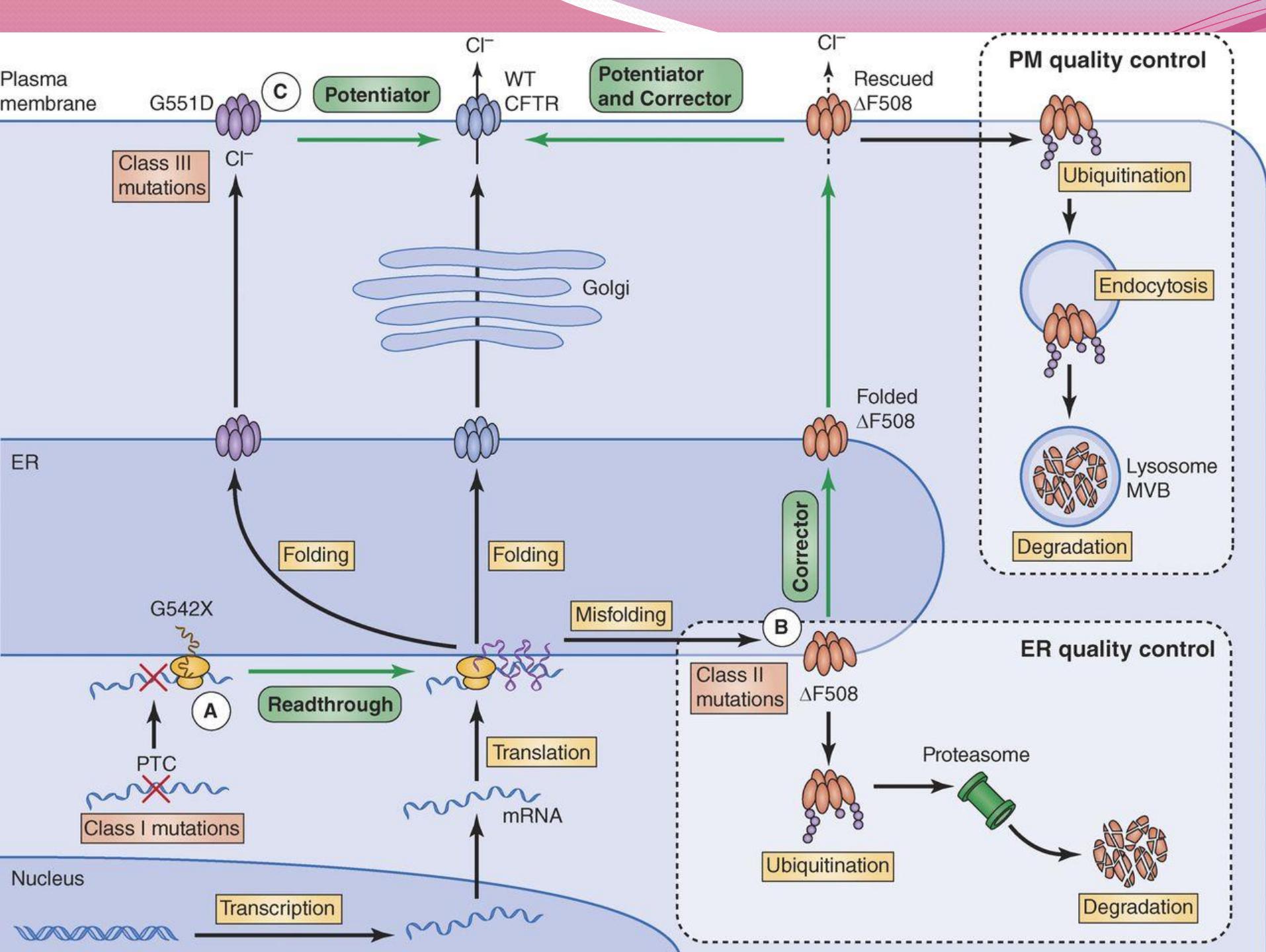
CFTR beljakovina se normalno razvije, doseže površino celice in postane odprt kanal „prehod“ za kloridne ione

Motenje prehoda, vključuje mutacijo G551D:

pri tej mutaciji je CFTR beljakovini onemogočeno priti na površino celice

Pogosta mutacija delF508:

CFTR beljakovina je narejena, ampak samo plava v notranjosti celice, ne da bi kdaj dosegla površino celice.



Primerjava zahodnih in vzhodnih evropskih držav

Milan Maček

□ Evropsko združenje za humano genetiko



- približno 30.000 registriranih bolnikov s CF v Evropi
- 41 držav se je pridružilo evropskemu registru
- najpogostejša mutacija F508del/F508del



Osebna izkušnja paciente s CF v kliničnih preskušanjih



Ulrike Pypops (Belgia)

Misel...

*Izjemno težka je odločitev pacientov,
sodelovati v kliničnih preskušanjih,
vendar je želja „OZDRAVETI“*

*bistveno večja od tveganja,
ki bi jo lahko bili deležni.*



Začetek kliničnega preskušanja (s strani posameznika)

- vabilo na kliniko, kratka navodila za izvedbo študije
- pojasnilna dolžnost zdravnika o shemi zdravljenja, stranskih učinkov, sprememb v načinu življenja
- pacient se seznaní z vso vsebino dokumentacije in ima možnost postaviti vprašanja (npr. o težavah, ki lahko nastanejo med študijo)

SODELOVATI V ŠTUDIJI

Sodelovanje v kliničnem preskušanju

- izvedejo se različni testi, slediti študiji
- ni dovoljeno samozdravljenje
- poročanje o spremembah na področju zdravja
- v procesu študije se ne zdravi z antibiotiki
- sprememba življenjskega sloga, velika odsotnost z dela
- negotovost (stranski učinki, shema zdravljenja se lahko kadarkoli spremeni, ni nujno, da zdravilo učinkuje)
- finančna odškodnina v primeru komplikacij

Učinki zdravljenja

- izboljšanje pljučne funkcije (FEV1)
- pridobitev na telesni teži
- izboljšanje izločanja sluzi
- izboljšana kakovost življenja

*Denar ne sme biti vprašanje,
pomembno je bolnikovo zdravstveno stanje
in želja, da bo ozdravljen!*

Izzivi financiranja oskrbe pacientov s CF v naslednjem desetletju

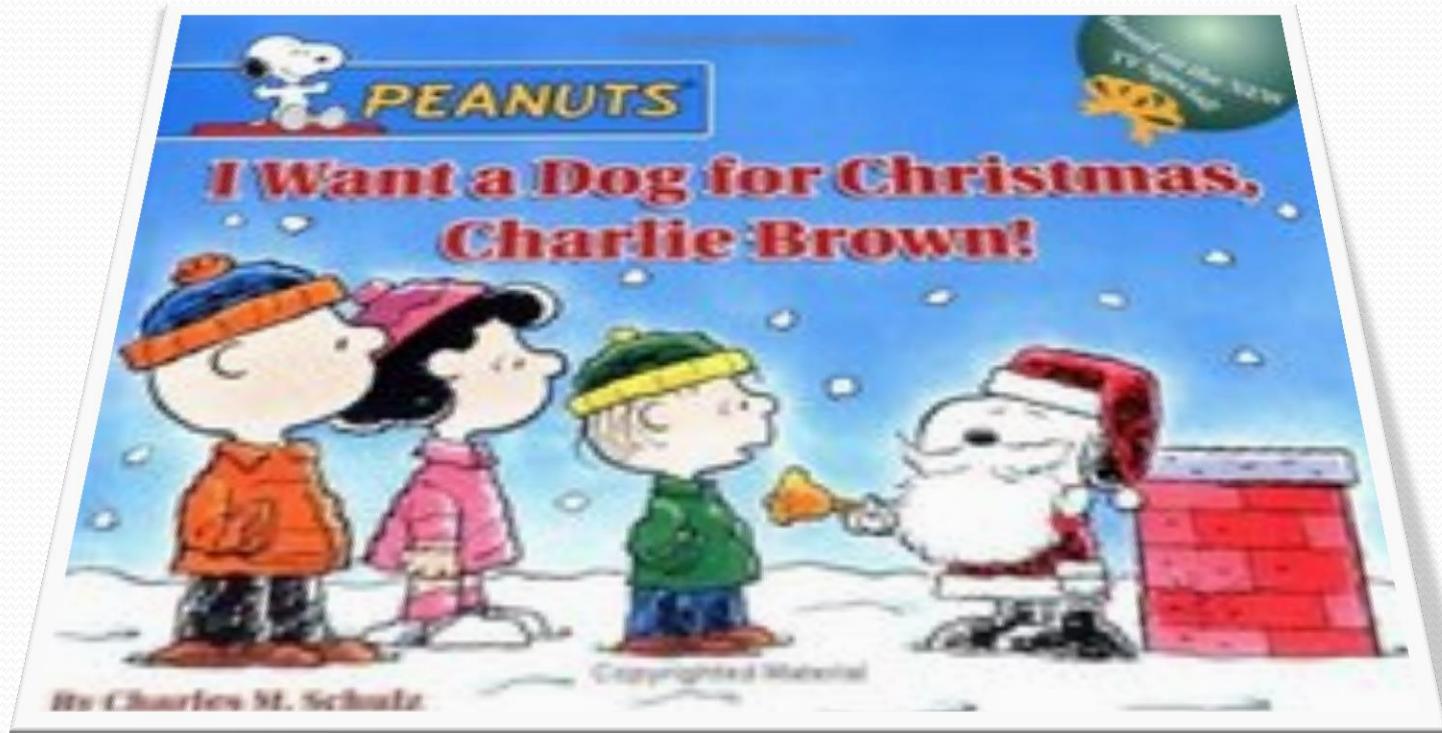
Diana Bilton (vodja oskrbe odraslih pacientov s CF na Royal Brompton Hospital v Londonu, klinična raziskovalka)



Royal Brompton & Harefield **NHS**
NHS Foundation Trust

Kaj si želimo za Božička?

Želimo novo zdravljenje za CF!



Cilji

- terapije, ki popravijo gensko napako – za več mutacij (v najboljšem primeru v obliki tablet)
- zmanjšanje potrebe po intravenski terapiji (i.v. antibiotiki)
- zdravljenje dostopno vsem (v vseh državah članicah)
- še naprej zagotoviti pravico do dostopa visoko kakovostne oskrbe vseh pacientov s CF
- ohraniti odličnost v specializiranih centrih
- zdravilo cenovno dostopno vsem pacientom s CF
(s kliničnim strokovnim sodelovanjem ter vključevanjem in sodelovanjem bolnikov, z uporabo podatkov iz registra in v dialogu s farmacevtsko industrijo)

Zdravniki, ki se ukvarjajo s CF
podpirajo razvoj novih terapij,
kjer je jasna učinkovitost zdravil

Zdravilo Ivacaftor je
za življenje,
ne samo za Božič!



A dog is for
life....not just for
Christmas.

Odprije strokovne konference



11 - 14 JUNE 2014
GOTHENBURG, SWEDEN



37th EUROPEAN
CYSTIC FIBROSIS
CONFERENCE



VERTEX[®]
incorporated.
THE SCIENCE OF POSSIBILITY

Uvod – kje smo...



Ulrica Sterky (podpredsednica Švedskega društva za CF)
→ življenjska zgodba (sin s CF)





Stuart Elborn – predsednik ECFS



ECFS Tomorrow Lounge

<https://www.ecfs.eu/socnews/ecfs-tomorrow>

- podpreti in vključiti mlade znanstvenike, ki delajo na področju s CF,
- mrežno povezovanje strokovnjakov (prenos dobre prakse in bogatih izkušenj)



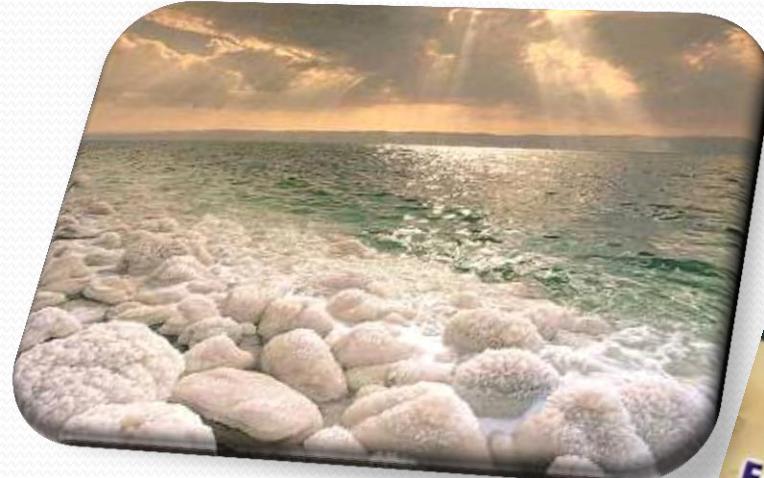
Podelitev nagrade

Profesor Eitan Kerem

- Profesor Eitan Kerem je eden izmed najbolj znanih in učinkovitih vednikov v področju CFS. Njegova delavnica na Univerzi v Jeruzalemu je ena izmed najbolj uspešnih v področju pediatrične klinike in raziskave CFS. Profesor Kerem je vodilni raziskovalec v kliničnih raziskavah CFS, zlasti v področju genotipizacije in klinične oskrbe pacientov za CFS in podobne bolezni. Njegove prispevki so pomembni za razumevanje CFS in razvoj novih standardov terapije.
- vodja pediatrične klinike v Jeruzalemu, Izrael
 - vodilni v kliničnih raziskavah
 - pomembni prispevki za genotipizacijo, klinično oskrbo pacientov za CF in podobne bolezni
 - vodja ECFS registra, standardov nege



Galilejsko in Rdeče morje, kot CF



HVALA ZA POZORNOST

