

## پزشکی دقیق بر اساس ژنوتیپ CFTR برای افراد مبتلا به فیروز کیستیک

### خلاصه

فیروز کیستیک (CF) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که به علت جهش‌هایی در ژن تنظیم‌کننده هدایت و رای غشایی CF ایجاد می‌شود. این امر باعث بیماری چند سیستمی به دلیل اختلال عملکرد کانال یونی تنظیم‌کننده هدایت و رای غشایی سیستم فیروزیس (CFTR) در سطح آپیکال اپیتلیوم می‌شود. تا همین اواخر، درمان برای مدیریت اثرات پایین دست در اندام‌های آسیب‌دیده و بهبود پاکسازی راه هوایی و درمان عفونت در ریه‌ها و بهبود سوء جذب در دستگاه گوارش انجام می‌شد. مراقبت‌های ارائه شده توسط تیم‌های چند رشته‌ای باعث پیشرفت‌های تدریجی در نتایج شده است. با این حال، توسعه داروهای تعدیل‌کننده CFTR با کوچک مولکول‌ها در طول دهه گذشته، دوران جدیدی از درمان‌های CF را نوید داده است. تعدیل‌کننده‌ها نقص اساسی را هدف قرار می‌دهند و عملکرد CFTR را بهبود می‌بخشند. بسته به ژنوتیپ خاص و کلاس واریانت بیماری‌زای CFTR که یک فرد دارد، تک‌تراپی یا ترکیبی از تعدیل‌کننده‌ها استفاده می‌شود. نشان داده شده است که هر دو ivacaftor و ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor با مزایای بالینی بسیار قابل توجهی در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده مرتبط هستند و به سرعت به عنوان بخشی از مراقبت‌های استاندارد در بسیاری از کشورها در دسترس قرار گرفته‌اند. تعدیل‌کننده‌های CFTR یکی از بهترین نمونه‌های پزشکی دقیق را تا به امروز نشان می‌دهد. این تعدیل‌کننده‌ها گران بوده و عدالت دسترسی به آنها در سراسر جهان همچنان یک مشکل باقی می‌ماند. همچنین مطالعات و تاییدیه‌ها برای کودکان زیر ۶ سال برای



### عباس اردلان<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

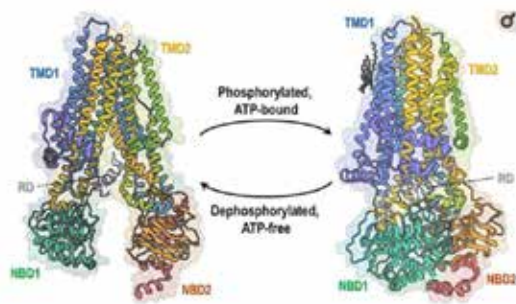


درمان‌های CF هستند، توصیف و بحث می‌کنیم.

### پاتوفیزیولوژی CF

#### ژن و پروتئین CFTR

ژن CFTR روی بازوی بلند در موقعیت 32-31q کروموزوم ۷ قرار دارد. این ژن پروتئین CFTR را که از ۱۴۸۰ اسید آمینه تشکیل شده است کد می‌کند. CFTR در سطح آپیکال اپیتلیوم ترشحاتی شامل مجرای عرق، سیستم تنفسی، پانکراس و سیستم تولید مثل بیان می‌شود. CFTR یک عضو منحصر به فرد از خانواده پروتئین کاست اتصال دهنده ATP است که به عنوان یک کانال یونی عمل می‌کند و کلرید و بی‌کربنات را در سطح سلول آپیکال منتقل می‌کند. CFTR از دو واحد همولوگ تشکیل شده است که هر یک شامل یک دومین پوشاننده غشا (MSD1 و MSD2) است که منافذ کانال یونی را در سراسر غشای پلاسما تشکیل می‌دهند و هر کدام به یک دومین اتصال به نوکلئوتید سیتوپلاسمی (NBD1 و NBD2) متصل هستند. واحدهای همولوگ توسط یک دامنه تنظیمی (R) به هم متصل می‌شوند (شکل ۱). فسفوریلاسیون دومین R، اتصال NBD-ATP و دیمریزاسیون و متعاقب آن تغییر ساختاری MSD منجر به فعال شدن CFTR، باز شدن منافذ و دریچه سازی ترشح کلرید می‌شود.



شکل ۱

درک فعلی ساختار CFTR ساختار CFTR از پنج حوزه کاربردی تشکیل شده است: دو حوزه گذرنده (TMD1 و TMD2)، دو حوزه اتصال به نوکلئوتید (NBD1 و NBD2) و یک حوزه تنظیمی ذاتاً بی‌نظم (RD). نمودار روبانی از دو ترکیب انسانی: دفسفوریلاسیون، ترکیب بدون ATP (سمت چپ، PDB: 5UAK) و ترکیب فسفریله شده با ATP (راست، PDB: 6MSM). قابل ذکر است که تنها بخش کوچکی از RD به تصویر کشیده شده است، زیرا بیشتر ساختار آن به دلیل ساختار ناپذیر ذاتی نامشخص باقی مانده است.

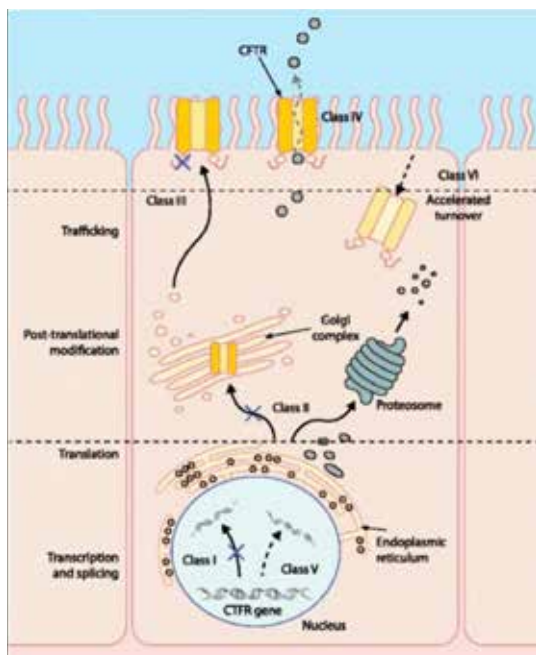
ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor ادامه دارد. علاوه بر این، هیچ تعدیل کننده ای برای حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به CF در دسترس نیست. در این بررسی، ابتدا ژنتیک، پاتوفیزیولوژی و مشکلات بالینی مرتبط با CF را خلاصه می‌کنیم. سپس توسعه تعدیل کننده‌های CFTR و کارآزمایی‌های بالینی کلیدی را برای حمایت از استفاده از آنها همراه با سایر رویکردهای درمانی بالقوه آینده مورد بحث قرار می‌دهیم. کلمات کلیدی: CFTR، ivacaftor، تعدیل کننده، eleacaftor، tezacaftor

#### معرفی

فیبروز کیستیک (CF) یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به علت جهش‌هایی در ژن تنظیم کننده هدایت وری غشایی CF ایجاد می‌شود. این وضعیتی است که ریه ها، غدد عرق، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی را در میان سایر سیستم‌ها درگیر می‌کند. به طور معمول، درمان در CF شامل مدیریت چند رشته ای اثرات پایین دست اختلال عملکرد CFTR است. این شامل فیزیوتراپی منظم قفسه سینه و آنتی بیوتیک برای محدود کردن پیشرفت برونشکتازی، درمان جایگزینی آنزیم پانکراس (PERT) برای جلوگیری از سوء جذب و بهینه سازی تغذیه، و غربالگری و درمان دیابت مرتبط با (CFRD) و بیماری کبد (CFLD) است. شناسایی بیماران مبتلا به CF از طریق غربالگری نوزادان، مداخله زودهنگام و اجرای این درمان‌ها را در بسیاری از کشورها تسهیل کرده است. علی‌رغم این تلاش‌ها، میانگین سنی بقای افراد مبتلا به CF در سال ۲۰۱۰ حدود ۴۰ سال بود. علت اصلی مرگ و میر، بیماری مزمن و پیشرونده تنفسی است که نیاز به پیوند ریه در بیماران واجد شرایط دارد.

توسعه اخیر و در دسترس بودن "تعدیل کننده‌های CFTR" یک پیشرفت بزرگ برای افراد مبتلا به CF بوده است. این درمان‌ها با هدف قرار دادن نقص اساسی در پروتئین CFTR عمل می‌کنند و ممکن است یک بیماری که قبلاً زندگی را محدود می‌کرد، چشم انداز در آینده به طور قابل توجهی بهبود یابد.

در این بررسی، ما به طور خلاصه پاتوفیزیولوژی CF را تشریح می‌کنیم، سپس توسعه تعدیل کننده‌های CFTR را همراه با سایر استراتژی‌هایی که نویدبخش آینده



شکل ۲

نمودار شماتیک کلاس‌های مختلف جهش CFTR. کلاس‌های جهش I، II، V و VI منجر به فقدان یا کاهش مقدار پروتئین CFTR در غشای سلولی می‌شوند، در حالی که کلاس‌های جهش III و IV بر عملکرد یا فعالیت CFTR در غشای سلولی تأثیر می‌گذارند. تقویت‌کننده‌ها عملکرد کانال‌های CFTR بیان شده در سطح آپیکال سلول‌های اپیتلیال را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، ivacaftor احتمال باز شدن کانال Gly551Asp-CFTR را افزایش می‌دهد. اصلاح‌کننده‌ها پردازش درون سلولی و تحویل پروتئین CFTR جهش یافته را بهبود می‌بخشند و اجازه می‌دهند بیشتر به سطح سلول برسند. به عنوان مثال، tezacaftor در Phe508del-CFTR.

## واریانت‌های CFTR

بیش از ۲۰۰۰ واریانت برای CFTR گزارش شده است که فقط بخش نسبتاً کمی از آنها بیماری‌زا هستند و این واریانت‌های بیماری‌زا (یا جهش‌ها) بر اساس پیامدهای سلولی و عملکردی آنها طبقه‌بندی شده‌اند (جدول ۱ و شکل ۲). واریانت‌های کلاس I از نقص‌های بی‌معنی، تغییر چارچوب یا mRNA ناشی می‌شوند و منجر به عدم سنتز پروتئین یا ترجمه پروتئین کوتاه‌شده می‌شوند. در واریانت‌های کلاس II، پردازش پروتئین ناکارآمد باعث یک پروتئین CFTR تاخوردیده غیرطبیعی می‌شود که سلول‌ها عمدتاً با رسیدن پروتئین عملکردی بسیار کم یا بدون رسیدن به غشای آپیکال تجزیه می‌شوند. در واریانت‌های کلاس III اگرچه CFTR به سطح سلول می‌رسد، دروازه کانال مختل می‌شود. واریانت‌های کلاس IV عمدتاً نقص رسانایی هستند که در آن CFTR قادر به باز و بسته شدن است، اما انتقال کلرید کاهش می‌یابد. واریانت‌های کلاس V به دلیل محدودیت تنظیم رونویسی، مقدار CFTR تولید شده در سطح سلول را کاهش می‌دهد. واریانت‌های کلاس VI بر ثبات CFTR در سطح سلول تأثیر می‌گذارد و منجر به افزایش گردش پروتئین می‌شود.

جدول ۱: کلاس‌های واریانت‌های بیماری‌های CFTR

کلاس ۶	کلاس ۵	کلاس ۴	کلاس ۳	کلاس ۲	کلاس ۱	
پایداری CFTR غشای پلاسمایی	کاهش سنتز پروتئین	رسانایی کانال	دریچه‌ی کانال	انتقال پروتئین	سنتز پروتئین	شرح نقص
c. 120del123 rPhe580del	,26A→G-3272 kg C→T 3849+10	R117H D1152H R347P	G551D S549R G1349D	F508del N1303K I507del	G542X W1282X R553X	مثال
Stabiliser	Amplifier	Potentiator	Potentiator	اصلاح‌کننده (و تقویت‌کننده)	درمان‌های ژنتیکی Read-through agents	رویکرد درمانی
-	-	Ivacaftor	Ivacaftor	Elexacaftor/ tezacaftor/ Ivacaftor Lumacaftor/ Ivacaftor Tezacaftor/ ivacaftor	-	داروهای در دسترس



ها برای هدف قرار دادن پاتوژن‌های خاص به عنوان یک استراتژی برای به حداقل رساندن عفونت استفاده می‌شوند. پاکسازی موکوس با داروهای موکولیتیک مانند دورناز آلفای نبولیزه شده و سالین هیپرتونیک همراه با فیزیوتراپی منظم قفسه سینه و تکنیک‌های پاکسازی راه هوایی بهبود می‌یابد.

نارسایی برون‌ریز پانکراس (PI) در CF به دلیل ترشحات غلیظی که مجاری پانکراس را مسدود می‌کند، ایجاد می‌شود. این منجر به کاهش هضم و جذب چربی‌ها، پروتئین و ویتامین‌های محلول در چربی A، D، E و K می‌شود. تا ۸۵ درصد از افراد مبتلا به CF دارای PI هستند و به درمان طولانی مدت جایگزینی آنزیم پانکراس و جایگزینی محلول در چربی نیاز دارند. ویتامین‌ها بنابراین نظارت دقیق بر رشد و تغذیه در بیماران PI ضروری است. تجمع مواد چسبناک در روده می‌تواند باعث انسداد شود که در دوران نوزادی به صورت ایلئوس مکنونی مظاهر می‌کند یا منجر به سندرم انسداد روده دیستال (DIOS) در کودکان بزرگتر و بزرگسالان می‌شود.

در کبد، CFTR در مجاری صفراوی بیان می‌شود و محتوای مایع و الکترولیت صفرا را تنظیم می‌کند. طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی ممکن است در افراد مبتلا به CF رخ دهد، از استئاتوز و کلستاز نوزادی گرفته تا سیروز مولتی لوبولار شدیدتر که نیازمند پیوند کبد است. CFRD حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از بزرگسالان مبتلا به CF را تحت تأثیر قرار می‌دهد. CFRD ناشی از کمبود نسبی انسولین به دلیل تخریب لوزالمعده است و برخی از خصوصیات دیابت نوع I و II را با از دست دادن سلول جزایر و مقاومت به انسولین مشترک است.

باروری نیز در CF تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در دستگاه تناسلی مردان، عدم وجود مادرزادی مجرای دفران و آرواسپرمی اغلب منجر به ناباروری می‌شود. با این حال، تکنیک‌های کمک باروری موفق هستند. زنان از نظر آناتومیک دستگاه تناسلی طبیعی دارند، اما ناهنجاری‌های مخاط دهانه رحم می‌تواند منجر به ناباروری شود.

### هدف قرار دادن عملکرد CFTR با تیمار کوچک-مولکولی

توانایی طبقه‌بندی و درک اثرات عملکردی و زیست‌شناسی مولکولی واریانت‌های CFTR عامل

این طبقه‌بندی راه مفیدی برای درک درجات مرتبط با شدت بیماری و پاسخ به درمان‌های مختلف تعدیل‌کننده CFTR ارائه کرده است. اگرچه بسیاری از واریانت‌ها در کلاس‌های خاص قرار می‌گیرند، همیشه اینطور نیست. به عنوان مثال، F508del رایج‌ترین واریانت CFTR است که از حذف فنیل آلانین در موقعیت ۵۰۸ ناشی می‌شود. در نتیجه، CFTR به اشتباه تا شده است (کلاس II) اما نقص‌های گیتینگ (کلاس III) و پایداری (کلاس VI) را نیز دارد.

### ویژگی‌های بالینی، تشخیص و مدیریت CF

همانطور که قبلاً ذکر شد، چندین اندام در CF تحت تأثیر قرار می‌گیرند. غدد و مجاری عرق عملکرد غیر طبیعی دارند و علاوه بر آزمایش ژنتیکی، اندازه‌گیری کلرید عرق یک آزمایش بالینی مهم برای عملکرد CFTR است. به طور معمول، غده عرق نمک و آب ترشح می‌کند که سپس توسط مجرای عرق دوباره جذب می‌شود. در CF، مجرای عرق نمی‌تواند کلرید را جذب کند و منجر به افزایش غلظت نمک در عرق می‌شود.

ریه‌ها در CF به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند و بیماری تنفسی پیشرونده باعث عوارض و در واقع مرگ و میر قابل توجهی می‌شود. در راه هوایی سالم، اپیتلیوم دارای یک لایه نازک مایع در سطح اپیکال است که به عنوان مایع سطح راه هوایی (ASL) شناخته می‌شود. انتقال یون با واسطه CFTR هیدراتاسیون ASL را حفظ می‌کند، که برای پاکسازی موکوسیلیاری فیزیولوژیکی ضروری است. در CF، حمل و نقل ناکارآمد یون، هموستاز ASL را مختل می‌کند. خواص ویسکوالاستیک مخاط راه هوایی غیر طبیعی است و چندین فرضیه برای توضیح این موضوع ارائه شده است، از جمله اثرات کم آبی ASL، کاهش ترشح بی‌کربنات که منجر به یک محیط اسیدی راه هوایی و اختلال در مکانیسم‌های دفاعی ذاتی در برابر عفونت باکتریایی می‌شود. این منجر به تجمع ترشحات چسبناک، انسداد مخاط و عفونت و التهاب مزمن می‌شود. استافیلوکوکوس اورئوس و هموفیلوس آنفولانزا پاتوژن‌های رایجی هستند که در ریه‌های کودکان مبتلا به CF در دهه اول زندگی شناسایی می‌شوند، در حالی که در کودکان بزرگتر سودوموناس آئروژینوزا با افزایش نرخ کلونیزاسیون در اوایل بزرگسالی غالب است. آنتی‌بیوتیک

بالینی برای اکثر افراد مبتلا به CF در دسترس هستند و تمرکز اصلی این مقاله است. سایر رویکردهای دارویی عبارتند از عوامل "read-through" برای کلاس I، "stabilisers" برای کلاس VI و "amplifiers" برای افزایش کارایی ترجمه در طیف وسیعی از کلاس‌های مختلف، که همگی به طور خلاصه بررسی می‌شوند.

بیماری‌زای رایج در ایجاد «تعدیل‌کننده‌های CFTR» برای بهبود نقص‌های زمینه‌ای و بازیابی عملکرد CFTR بسیار مهم بوده است. اینها شامل «potentiators» است که به طور خاص واریانتهای کلاس III و IV را هدف قرار می‌دهند و «correctors» که در ترکیب با تقویت‌کننده‌ها برای واریانتهای کلاس II استفاده می‌شوند (جدول ۲ را ببینید). این داروها اکنون از نظر

جدول ۲: تعاریف انواع مدولاتور CFTR	
نوع مدولاتور	خلاصه عمل
Potentiators	بازیابی یا افزایش دریچه کانال و در نتیجه انتقال کلرید توسط CFTR در غشای سلولی
Correctors	تا کردن، پردازش و انتقال پروتئین CFTR به غشای سلولی را بهبود بخشد.
Read-through agents	برای بازگرداندن تولید پروتئین CFTR، کدون‌های توقف زودرس و جهش‌های بی معنی را سرکوب میکند.
Amplifiers	CFTR mRNA را تثبیت میکند تا مقدار پروتئین CFTR نابالغ تولید شده را افزایش دهد.

اولین کارآزمایی تصادفی کنترل شده با پلاسبو فاز ۳ (RCT) برای ارزیابی اثربخشی ایواکافتور در ۱۶۱ بیمار بالای ۱۲ سال با حداقل یک نوع G551D CFTR طی ۴۸ هفته انجام شد. افرادی که تحت درمان با ایواکافتور قرار گرفتند، افزایش قابل توجهی در درصد حجم بازدم اجباری پیش بینی شده در ۱ ثانیه (ppFEV1) به میزان ۱۰.۴ درصد نسبت به سطح پایه داشتند. مزایای آماری و بالینی قابل توجهی در کیفیت زندگی، وزن، کاهش تشدید ریوی و بهبود پایدار در کلرید عرق نیز مشهود بود. یک RCT بعدی از ۵۲ شرکت‌کننده ۶ تا ۱۱ ساله با حداقل یک واریانته G551D CFTR افزایش قابل توجهی در میانگین ۱۲.۵ ppFEV1 امتیازی در ۲۴ هفته نشان داد. این در ۴۸ هفته با افزایش ۱۰ امتیازی در ppFEV1 همراه با بهبود وزن، کیفیت زندگی والدین/مراقب گزارش شده و کلرید عرق ادامه یافت. بعدها مشخص شد که Ivacaftor در بیماران بالای ۶ سال و در سنین ۲ تا ۵ سال موثر است که منجر به تایید طولانی مدت برای استفاده در این بیماران جوان تر شد.

اثر Ivacaftor همچنین برای جهش عملکرد باقیمانده، R117H در بیماران ۶ ساله و بالاتر مورد ارزیابی قرار گرفت. با این حال، بهبود قابل توجهی در کلرید عرق و کیفیت زندگی مشاهده شد. قابل توجه است، تجزیه و تحلیل زیر گروه نشان داد که ppFEV1 به طور قابل

### درمان با Ivacaftor: Potentiator به عنوان مثال

Ivacaftor اولین تقویت‌کننده CFTR بود که برای استفاده بالینی تایید شد. در ابتدا در اروپا و ایالات متحده برای بیماران بالای ۱۲ سال با حداقل یک کپی از وریته‌های G551D CFTR در سال ۲۰۱۲ مجوز دریافت کرد. از آن زمان این دارو برای واریانتهای بیماری‌زای دیگر نیز هم به عنوان درمان منفرد و هم در ترکیب با سایر داروهای تعدیل‌کننده و برای نوزادان ۴ ماهه با واریانتهای گیتینگ استفاده می‌شود.

Ivacaftor از طریق غربالگری با توان بالای بیش از ۲۰۰۰۰۰ ترکیب شناسایی شد. مطالعات آزمایشگاهی در رده‌های سلولی و کشت‌های اولیه سلول‌های اپیتلیال برونش انسان (HBEs) نشان داد که ivacaftor عملکرد CFTR را تقویت می‌کند، که ترشح کلرید را بهبود می‌بخشد و هیدراتاسیون سطح راه هوایی و عملکرد مژگانی را در HBEهایی که G551D CFTR را بیان می‌کنند، بازیابی می‌کند. مکانیسم عمل قطعی برای ایواکافتور تاکنون مبهم باقی مانده است. با این حال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد یک مکانیسم منحصر به فرد وابسته به فسفوریلاسیون احتمال باز شدن کانال را افزایش می‌دهد. در سال ۲۰۱۹، میکروسکوپ کرایو الکترونی یک محل اتصال ivacaftor را در ناحیه گذر غشایی CFTR نشان داد.



توجهی ۵ امتیاز در شرکت کنندگان ۱۸ ساله یا بالاتر بهبود یافته است، اما این در افراد ۶ تا ۱۱ ساله آشکار نیست. یک مطالعه گسترش برچسب باز بهبود قابل توجهی را در ۵.۵ ppFEV1 نسبت به سطح پایه در بیمارانی که ایواکافتور بعد از یک دوره شستشو مصرف می‌کردند نشان داد.

Ivacaftor در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای بیماران بالای ۴ ماه که هتروزایگوت هستند برای ۹ واریانت گیتینگ و R117H تایید شده است. داده‌های ۲۴ هفته‌ای مطالعه ایمنی برچسب باز (ARRIVAL) نمایه ایمنی مشابهی با آنچه در کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان مشاهده می‌شود نشان داد. در سال ۲۰۲۱، مجوز ivacaftor در بریتانیا به تعدادی از واریانت دیگر با "پیامدهای بالینی متفاوت" تا حدی به عنوان پاسخی به همه‌گیری COVID-19 گسترش یافت.

درمان‌های ترکیبی **Corrector و Potentiator** در ترکیب با Lumacaftor/Ivacaftor Lumacaftor اولین اصلاح کننده CFTR بود که مجوز استفاده بالینی توسط FDA دریافت کرد. از طریق غربالگری با توان بالای کوچک-مولکول‌ها با هدف افزایش انتقال کلرید در سلول‌های بیان کننده F508del CFTR شناسایی شد. مطالعات اولیه *in vitro* امیدوارکننده بود و افزایش چهار برابری در انتقال کلرید را نشان داد. یک کارآزمایی بالینی بعدی فاز ۲ باعث کاهش متوسط در کلرید عرق شد و اگرچه به اندازه کافی برای ارزیابی نتایج بالینی قدرت نداشت، متأسفانه همانطور که توسط داده‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شده بود در نتایج عملکرد ریه عمل نکرد.

#### Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi™)

با در نظر گرفتن اثر ترکیبی تاشو CFTR غیرطبیعی و رسانایی مشهود در F508del، ترکیب هر دو corrector و potentiator یک استراتژی امیدوارکننده برای رفع هر دو نقص به نظر می‌رسد. کارآزمایی‌های بالینی اولیه نشان داد که ترکیب لوماکافتور/ایواکافتور هم کلرید عرق و هم عملکرد ریه را در بیماران هموزیگوت F508del بهبود می‌بخشد. در سال ۲۰۱۵، نتایج حاصل از دو RCT گروه موازی فاز ۳، بهبود متوسطی را در عملکرد ریه در گروه ivacaftor/

توجهی ۵ امتیاز در شرکت کنندگان ۱۸ ساله یا بالاتر بهبود یافته است، اما این در افراد ۶ تا ۱۱ ساله آشکار نیست. یک مطالعه گسترش برچسب باز بهبود قابل توجهی را در ۵.۵ ppFEV1 نسبت به سطح پایه در بیمارانی که ایواکافتور بعد از یک دوره شستشو مصرف می‌کردند نشان داد.

Ivacaftor در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای بیماران بالای ۴ ماه که هتروزایگوت هستند برای ۹ واریانت گیتینگ و R117H تایید شده است. داده‌های ۲۴ هفته‌ای مطالعه ایمنی برچسب باز (ARRIVAL) نمایه ایمنی مشابهی با آنچه در کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان مشاهده می‌شود نشان داد. در سال ۲۰۲۱، مجوز ivacaftor در بریتانیا به تعدادی از واریانت دیگر با "پیامدهای بالینی متفاوت" تا حدی به عنوان پاسخی به همه‌گیری COVID-19 گسترش یافت.

#### درمان‌های ترکیبی **Corrector و Potentiator**

در ترکیب با Lumacaftor/Ivacaftor Lumacaftor اولین اصلاح کننده CFTR بود که مجوز استفاده بالینی توسط FDA دریافت کرد. از طریق غربالگری با توان بالای کوچک-مولکول‌ها با هدف افزایش انتقال کلرید در سلول‌های بیان کننده F508del CFTR شناسایی شد. مطالعات اولیه *in vitro* امیدوارکننده بود و افزایش چهار برابری در انتقال کلرید را نشان داد. یک کارآزمایی بالینی بعدی فاز ۲ باعث کاهش متوسط در کلرید عرق شد و اگرچه به اندازه کافی برای ارزیابی نتایج بالینی قدرت نداشت، متأسفانه همانطور که توسط داده‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شده بود در نتایج عملکرد ریه عمل نکرد.

با در نظر گرفتن اثر ترکیبی تاشو CFTR غیرطبیعی و رسانایی مشهود در F508del، ترکیب هر دو corrector و potentiator یک استراتژی امیدوارکننده برای رفع هر دو نقص به نظر می‌رسد. کارآزمایی‌های بالینی اولیه نشان داد که ترکیب لوماکافتور/ایواکافتور هم کلرید عرق و هم عملکرد ریه را در بیماران هموزیگوت F508del بهبود می‌بخشد. در سال ۲۰۱۵، نتایج حاصل از دو RCT گروه موازی فاز ۳، بهبود متوسطی را در عملکرد ریه در گروه ivacaftor/

بهبود متوسطی را در عملکرد ریه در گروه ivacaftor/

مختلف پیشنهادی بود. چهار عامل شناسایی شدند که در آزمایش‌های بالینی و بالینی اولیه امیدوارکننده بودند. از این میان، ترکیبات VX-445 و VX-659 برای بررسی بیشتر بر اساس پروفایل‌های اثربخشی و عوارض جانبی انتخاب شدند.

تحقیقات آزمایشگاهی نشان داد که در هنگام استفاده در کنار tezacaftor/ivacaftor، هر دو ترکیب به طور قابل توجهی پردازش F508del CFTR، و انتقال کلرید را در مقایسه با tezacaftor/ivacaftor به تنهایی بهبود بخشیدند. در بیماران، اثربخشی در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت F508del نشان داده شد، از جمله افرادی که دارای جهش دوم با حداقل عملکرد هستند، همانطور که در زیر توضیح داده شده است.

آزمایشات بالینی فاز ۲ در دو گروه مجزا انجام شد. گروه اول، در بیماران هموزیگوت، امکان مقایسه درمان سه گانه را با یکی از دو درمان موثر فعلی تزاکافتور/ایواکافتور به تنهایی فراهم کرد. گروه دوم شامل بیماران هتروزیگوت با نوع دوم با حداقل عملکرد بود. از آنجایی که هیچ درمان فعلی تعدیل کننده CFTR برای این گروه از بیماران توصیه نمی شد، درمان سه گانه با دارونما مقایسه شد. در بیماران هموزیگوت، هر دو ترکیب بهبود قابل توجهی در ppFEV1 نشان دادند (VX-445: 11.0 و VX-659: 9.7 امتیاز افزایش می‌یابد). مهمتر از همه، بهبود قابل توجهی در ppFEV1 در گروه مطالعه هتروزیگوت نشان داده شد (VX-445: 13.8 و VX-659: 13.3 امتیاز افزایش می‌یابد). عوارض جانبی گزارش شده برای هر دو ترکیب تا حد زیادی خفیف یا متوسط بود.

نتایج کارآزمایی‌های بالینی بعدی فاز ۳ فراتر از انتظارات بود. در افراد هتروزیگوت که تحت درمان سه گانه VX-445 قرار گرفتند، در مقایسه با دارونما، ppFEV1 امتیاز در هفته ۴ و ۱۴.۳ امتیاز در هفته ۲۴ بهبود یافت. به طور متوسط، میزان تشدید ریوی ۶۳ درصد کمتر بود، کلرید عرق ۴۱ میلی مول در لیتر و شاخص توده بدن ۱.۰۴ کیلوگرم بر متر مربع در طول دوره آزمایشی افزایش یافت.

نتایج همچنین در جمعیت هموزیگوت با افزایش ppFEV1 به میزان ۱۰ امتیاز و کاهش کلرید عرق ۴۵.۱ میلی مول در لیتر در ۴ هفته در مقایسه با

lumacaftor/ivacaftor هیچ افزایشی در عوارض تنفسی نامطلوب در گروه درمان مشاهده نشد. یک کارآزمایی بیشتر که به بررسی tezacaftor/ivacaftor در بیماران پرداخته بود که درمان با lumacaftor/ivacaftor را به دلیل عوارض جانبی تنفسی متوقف کرده بودند، از این یافته‌ها پشتیبانی کرد. در مقایسه با دارونما، میزان حوادث تنفسی با tezacaftor/ivacaftor افزایش پیدا نکرد و هیچ بیمار در کارآزمایی درمان را به دلیل حوادث تنفسی قطع نکرد.

به دنبال کارآزمایی‌های موفقیت‌آمیز در بیماران هموزیگوت F508del، یک RCT در بیماران هتروزیگوت با یک جهش F508del منفرد و یک جهش دوم مرتبط با عملکرد CFTR باقی‌مانده، تزاکافتور/ایواکافتور را بررسی کرد. مونوتراپی ایواکافتور (۴.۷) و تزاکافتور/ایواکافتور (۶.۸) با تفاوت کم اما قابل توجهی به نفع درمان ترکیبی است.

کارآزمایی‌های جدیدتر فاز ۳ که اثرات تزاکافتور/ایواکافتور را در افراد هتروزیگوت برای F508del بررسی می‌کنند و یک عملکرد حداقلی یا نوع دروازه‌ای را بررسی می‌کنند، علی‌رغم نمایه ایمنی مطلوب در هر دو مطالعه، بهبود قابل توجهی در عملکرد ریه نشان ندادند.

Tezacaftor/ivacaftor در حال حاضر برای استفاده در بیماران F508del هموزیگوت یا F508del هتروزیگوت با یک جهش عملکرد باقیمانده مجوز دارد. پس از آزمایشات فاز ۳ بعدی که ایمنی و اثربخشی را در گروه سنی جوان‌تر تأیید کرد، FDA و متعاقباً کمیسیون اروپا مجوز را برای کودکان ۶ سال و بالاتر تمدید کردند.

### "Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor" درمان سه گانه

در حالی که درمان ترکیبی دوگانه اثر بسیار قابل قبولی برای افراد مبتلا به F508del داشت، بهبود در کلرید عرق و عملکرد ریوی نسبتاً کم بود. علاوه بر این، حدود ۳۰٪ از افراد هتروزیگوت برای F508del و یک جهش با حداقل عملکرد به درمان تعدیل کننده موجود پاسخ ندادند. تلاش‌های مستمر برای بهبود پردازش و انتقال پروتئین CFTR F508del منجر به اضافه شدن یک corrector دوم CFTR شد. دلیل این امر بر اساس مشاهده اثرات هم افزایی correctorها با مکانیسم‌ها و محل‌های عمل



مطالعات مشاهده‌ای پس از صدور مجوز «real-world» ممکن است در واقع بهتر نشان‌دهنده جمعیت بیماران باشد که در غیر این صورت از آزمایش‌های بالینی حذف می‌شدند.

به عنوان اولین تعدیل‌کننده CFTR دارای مجوز، اکثر داده‌های منتشر شده در دنیای واقعی به درمان ivacaftor مربوط می‌شود. یک مرور سیستماتیک از ۵۷ مطالعه مشاهده‌ای، از جمله مطالعه بزرگ GOAL در ایالات متحده، تأثیر ivacaftor را در جمعیت بزرگسال و کودکان تا یک دوره ۵ ساله بررسی کرد و نشان داد که در اکثر موارد، میانگین تغییر مطلق در ppFEV1 از سطح پایه ۵ تا ۱۰ درصد افزایش یافته است. یک مطالعه طولی و تک مرکزی اخیر روی بزرگسالان مبتلا به G551D نشان داد که مزایای حاد ppFEV1 پایدار نبوده و در ۵ سال ppFEV1 به سطوح قبل از درمان در آن افراد کاهش یافته است. این با یافته‌های مطالعه GOAL آینده نگر چند مرکزی در بیماران G551D بیش از ۵.۵ سال مطابقت دارد، که همچنین نشان داد بزرگسالان مزایای پایدار بیشتری را در ppFEV1 نسبت به کودکان نشان دادند. همانطور که در مرور سیستماتیک بزرگتر نشان داده شده است، ممکن است که درمان ایواکافتور پیامدهای طولانی مدتی بر حفظ و نه افزایش مطلق عملکرد ریه داشته باشد، که در آن عملکرد ریه در گروه‌های تحت درمان با ایواکافتور در مقایسه با گروه‌ها تا ۵ سال بهتر حفظ می‌شود. که اصلاً هیچ درمان تعدیلی دریافت نکرده بود. قابل ذکر است، GOAL کاهش قابل توجهی در تشدید ریوی و عفونت با سودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های آسپرژیلوس نشان داد. بهبود کیفیت زندگی در ۵.۵ سال ثابت شده است. در حال حاضر، پیامدهای تعدیل‌کننده‌ها بر بار کلی مراقبت از افراد مبتلا به CF نامشخص است. با این حال، پیش بینی می‌شود که این امر در آینده کاهش یابد. یکی از جنبه‌هایی که باید مشخص شود، تأثیر بر عملکرد برون ریز پانکراس و نیاز به PERT است. یک مطالعه اطفال روی ۲۸ کودک کاهش قابل توجهی در مصرف PERT پس از ۱ سال درمان با ایواکافتور نشان داد است، اما اطلاعات بیشتری در حال حاضر وجود ندارد و فقط به صورت انتزاعی منتشر شده است. مطالعات طولانی‌مدت در بریتانیا و ایالات متحده در مورد سایر

درمان دوگانه tezacaftor/ivacaftor چشمگیر بود. دوره مطالعه برای این بازو کاهش یافت زیرا کارآزمایی‌های قبلی در این جمعیت تأیید کرده بود که بهبودهایی که در ۴ هفته مشاهده می‌شد در هفته‌های ۲۴ و ۴۸ ادامه داشت. داده‌های ایمنی برای هر دو کارآزمایی با رویدادهای عمدتاً خفیف یا متوسط و سطوح مشابهی از رویدادهای گزارش شده در هر دو گروه دارونما و درمان، اطمینان بخش بود. تعداد بیشتری از شرکت کنندگان در بازوی درمان ترانس آمینازهای کبدی را افزایش داده بودند (۱۰.۹٪ در مقابل ۴٪).

VX-659 با نتایج دلگرم‌کننده به فاز ۳ آزمایش‌های پیش‌تر پیش رفت. با این حال، بر اساس داده‌های ایمنی و اثربخشی، VX-445 به عنوان یک ترکیب ارجح برای پیشبرد انتخاب شد و توسط Vertex Pharmaceuticals به عنوان elexacaftor به بازار عرضه شد.

بر اساس داده‌های فوق، FDA ترکیب سه گانه tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor را برای استفاده در بیماران بالای ۱۲ سال با حداقل یک جهش F508del در اکتبر ۲۰۱۹، تنها ۲ ماه پس از استفاده، تأیید کرد. در زمان نگارش این مقاله، ژانویه ۲۰۲۲، FDA، آژانس نظارتی داروها و محصولات مراقبت بهداشتی بریتانیا و آژانس دارویی اروپا تأییدیه کودکان ۶ تا ۱۱ ساله را با حداقل یک جهش F508del یا واریانت‌های بیماری CFTR گسترش داده اند که پاسخ‌های آزمایشگاهی به درمان را نشان می‌دهد.

در سال ۲۰۲۱، فاز ۳ RCT بیماران ۱۲ ساله و بالاتر با ترکیبی از F508del و یک جهش گیتنگ یا F508del و یک جهش عملکرد باقیمانده نشان داد که tezacaftor/ivacaftor ppFEV1 را در بیماران که قبلاً ivacaftor یا tepe دریافت می‌کردند ۳.۵ امتیاز افزایش داد. ivacaftor در شروع کارآزمایی، با بهبود قابل توجهی در کلرید عرق اضافه شده است.

### تجربه «real-world» از درمان‌های تعدیل‌کننده

کارآزمایی‌های بالینی ذکر شده در بالا برای امکان‌پذیر ساختن دسترسی به درمان‌های تعدیل‌کننده حیاتی بوده‌اند. با این حال، چنین کارآزمایی‌ها جمعیت نسبتاً پایداری را نشان می‌دهند که از معیارهای دقیق ورود و خروج انتخاب شده‌اند. داده‌های به دست آمده از



که فراوانی عوارض جانبی گزارش شده با lumacaftor/ivacaftor در مقایسه با سایر تعدیل کننده ها وجود دارد که در افراد مبتلا به بیماری شدید ریوی بارزتر است. اینها عمدتاً ماهیت تنفسی دارند و شامل علائم تنگی نفس و سفتی قفسه سینه هستند که اغلب در شروع درمان رخ می دهند اما در ۳۰٪ از بیماران منجر به قطع آن شده است. این اثرات با ivacaftor به تنهایی، یا با سایر ترکیبات تعدیل کننده دیده نشده است، که این فرض را ایجاد می کند که ممکن است برای lumacaftor خاص باشد. چندین استراتژی (از جمله کاهش دوز شروع و تجویز همزمان با برونش استنشاقی در بیماران مبتلا به بیماری شدید) برای به حداقل رساندن این اثرات استفاده شده است.

افزایش فشار خون در آزمایشات بالینی برای lumacaftor/ivacaftor و tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor گزارش شده است. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل اختلال آنزیم کبدی است که معمولاً گذرا است، سردرد و خستگی به طور خاص با لوماکافتور/ایواکافتور و راش با تمام ترکیبات تعدیل کننده موجود گزارش می شود، اما این اثرات به ندرت با توقف درمان همراه است. رویدادهای نادر مرتبط با همه تعدیل کننده ها شامل افزایش سطح کراتینین کیناز است که هم در کارآزمایی های بالینی و هم در مطالعات مبتنی بر جمعیت گزارش شده اند و ارتباطی با افزایش فعالیت بدنی نشان داده اند. آب مروراید همچنین به ندرت با درمان های تک درمانی ایواکافتور و درمان های لوماکافتور/ایواکافتور گزارش شده است و اساس راهنمایی در مورد غربالگری منظم چشم در ابتدا و سالانه برای افرادی که درمان می شوند تشکیل می دهد. ارتباط منفی تعدیل کننده های CFTR بر سلامت روان گزارش شده است، اما مکانیسم های دقیق این امر نامشخص است. توهامات بینایی، میگرن و اختلال خواب در تعداد کمی از افراد دریافت کننده تزاکافتور/ایواکافتور گزارش شده است و مواردی از افسردگی و اضطراب با لوماکافتور/ایواکافتور گزارش شده است. یک سری پرونده اخیر از شش بیمار دریافت کننده elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor از دست دادن حافظه کوتاه مدت، بی خوابی، "مه مغزی" و مشکل در یافتن کلمه از ۱ ماه پس از شروع درمان گزارش شده است. علائم با قطع درمان، کاهش دوز یا تعویض دوزهای صبح و عصر که

بیماری های مرتبط با CF نشان داده اند که اگرچه شیوع CFRD در گروه های تحت درمان با ایواکافتور و گروه های درمان نشده تا ۵ سال از شروع مطالعه افزایش می یابد، اما میزان این افزایش در گروه های تحت درمان با ایواکافتور کمتر است. گروه های درمان شده افراد تحت درمان با ایواکافتور نیز بهبودهایی در BMI، نرخ پایین تر بیماری استخوان/مفاصل، افسردگی و عوارض کبد صفراوی، با کاهش فراوانی پیوند اعضا در افراد مبتلا به بیماری شدید در مقایسه با گروه های درمان نشده در بریتانیا و ایالات متحده نشان داده اند. قابل ذکر است که درمان با ایواکافتور در افراد مبتلا به بیماری CF پیشرفته در بریتانیا و ایرلند، که بخشی از برنامه استفاده دلسوزانه بودند، پس از ۳ سال درمان با میزان مرگ و میر کمتری همراه بود.

تاثیر درمان لوماکافتور/ایواکافتور در یک مطالعه چند مرکزی بزرگ اخیر فرانسوی مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داد که اگرچه درمان با بهبود مداوم در ppFEV1، وضعیت تغذیه و الزامات آنتی بیوتیک های داخل وریدی همراه بود، هیچ بهبود قابل توجهی در HbA1c یا سطح ویتامین های محلول چربی وجود نداشت. هجده درصد از بیماران درمان را به دلیل عوارض جانبی عمدتاً تنفسی از جمله تنگی قفسه سینه و اسپاسم برونش قطع کردند که در افراد مبتلا به بیماری شدید آشکارتر بود (ppFEV1 < ۴۰٪).

اطلاعات مربوط به تأثیر دنیای واقعی elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor در حال حاضر به دلیل تأیید نسبتاً اخیر آن محدود است. نکته مهم، شواهدی مبنی بر فواید بالینی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته ریه وجود دارد، گروهی از بیمارانی که در آزمایش های بالینی شرکت نکرده اند، اما نیاز فوری به درمان های مؤثر وجود دارد. یک سری مورد از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته ریه که elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor را به عنوان بخشی از یک برنامه دسترسی مدیریت شده در ایرلند دریافت کردند، بهبود قابل توجهی در BMI، ppFEV1 و CFRD نشان دادند. توجه دقیق به تداخلات دارویی مهم بالینی، به ویژه پس از پیوند، به عنوان مثال، با مهارکننده های کلسینورین یا ضد قارچ های آزول مورد نیاز است. مطالعات پس از صدور مجوز همچنین نشان می دهد



correctorها و Amplifierها، همه واریانت‌های دیگر به جز آنهایی که mRNA در آنها تولید نمی‌شود، مرتبط هستند. اثرات مفید آن در مطالعات پیش بالینی نشان داده شده است و هنوز در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار نگرفته است.

### سایر Potentiatorها و correctorها

Potentiatorهای دیگر در خط توسعه شامل تقویت‌کننده corrector navocafator و galicaftor (ABBV-2222) است که توسط AbbVie توسعه یافته‌اند. ABBV-2222 به تنهایی بهبود قابل توجهی در عملکرد ریه در آزمایشات بالینی فاز ۲ نشان نداد، اما به خوبی تحمل شد و در حال حاضر در ترکیب با ABBV-3067 تحت بررسی است. ABBV-119 یکی دیگر از تقویت‌کننده‌ها است، و فاز ۲ آزمایش‌های بیشتری برای ترکیب سه‌گانه ABBV-119/galicaftor/navocafator در حال انجام است.

### درمان ژنتیکی

واضح است که از آنجایی که CF یک بیماری ژنتیکی است که توسط واریانت ژن CFTR ایجاد می‌شود، استراتژی‌هایی برای جایگزینی یا ترمیم این نقص ژنتیکی جذاب هستند. این رویکرد بالقوه درمانی ژن درمانی اخیراً برای افراد مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی در دسترس قرار گرفته است. با این حال، علی‌رغم تلاش‌های قابل توجه، ژن درمانی در CF با مشکلاتی در سرکوب پاسخ ایمنی میزبان و حفظ بیان ژن به چالش کشیده شده است. با این وجود، تلاش‌ها در حال انجام است و رویکردهای جایگزین از جمله استفاده از ناقل‌های مرتبط با آدنو و لنتی ویروسی و روش‌هایی برای تعمیر mRNA ژن CFTR معیوب در دست بررسی هستند. ویرایش ژن شامل فناوری‌های CRISPR/Cas-9 می‌تواند یک ژن عملکردی CFTR را در سلول‌های بیمار ادغام کند و نویدبخش درمان درمانی باشد. تحقیقات در حال انجام بدون شک شامل کاوش در مورد این است که چگونه چنین درمان‌هایی می‌توانند به طور موثر به اندام‌های چالش برانگیز آناتومیکی مانند ریه و اپیتلیوم راه هوایی ارائه شوند. روش دیگر، ممکن است در آینده امکان ویرایش سلول‌های پیش ساز اپیتلیال در شرایط خارج

بی‌خوابی عامل مهمی بود برطرف شد. برای تعیین اثرات بلندمدت درمان‌های تعدیل‌کننده بر سلامت روان، به‌ویژه در زمانی که سلامت روان بسیاری از افراد در طول همه‌گیری کووید-۱۹ آسیب دیده است، به کار بیشتری نیاز است.

واضح است که با افزایش تجربه بیشتر در مورد درمان‌های تعدیل‌کننده، نیاز قابل توجهی برای نظارت و گزارش عوارض جانبی که ممکن است در آینده ایجاد شود وجود دارد. این امر اهمیت همکاری نزدیک با همکاران داروخانه در تیم چند رشته‌ای CF را برای در نظر گرفتن استراتژی‌هایی برای کاهش عوارض جانبی و به حداقل رساندن تداخلات دارویی برجسته می‌کند. علاوه بر این، در حالی که پیشرفت‌های قابل توجه در BMI و تغذیه در بیماران مبتلا به بیماری شدید بسیار مورد استقبال قرار می‌گیرد، نقش متخصص تغذیه در مراقبت از CF برای مدیریت چالش‌های نوظهور افزایش وزن بیش از حد و چاقی به ویژه در کودکان و کسانی که بیماری پایدارتر دارند در حال تکامل است.

### درمان در توسعه عوامل Read-Through

علیرغم توسعه موفقیت آمیز درمان تعدیل‌کننده CFTR برای بسیاری از افراد مبتلا به CF، رویکردهای متفاوتی برای هدف قرار دادن سایر کلاس‌های انواع CFTR مورد نیاز است. به طور خاص، انواع کلاس I ناشی از کدون‌های ختم زودرس (PTCs)، منجر به کوتاه شدن پروتئین CFTR ناکارآمد و یک فنوتیپ بالینی شدید می‌شود. رویکردهای درمانی این گونه‌ها شامل عوامل خواندنی است که تولید CFTR تمام قد را ترویج می‌کند. آتالورن یکی از این ترکیبات است که علیرغم نشان دادن وعده‌های اولیه، در آزمایشات بالینی بزرگتر فایده‌ای از خود نشان نداد. بررسی بالینی سایر عوامل خواندنی، از جمله ELX-02 (Eloxx Pharmaceuticals)، در حال حاضر در حال انجام است و نتایج آن در انتظار است.

### Amplifiers

Amplifierها ترکیباتی هستند که mRNA CFTR را تثبیت کرده و میزان تولید پروتئین نابالغ CFTR را افزایش می‌دهند. آنها از طریق غربالگری با توان بالا شناسایی شدند و با انواع کلاس V یا در ترکیب با

از بدن و سپس بازگشت و پیوند سلول‌های اصلاح شده وجود داشته باشد. از طریق توسعه رونویسی تک سلولی مشخص شده است که زیرگروه‌های جداگانه سلول‌های اپیتلیال در راه هوایی وجود دارند و بیان متغیر CFTR دارند. به عنوان مثال، یونوسیت‌ها در تعداد کمی وجود دارند اما CFTR را بیان می‌کنند. درک بیشتر در این زمینه ممکن است نشان دهد که کدام نوع از سلول‌های اپیتلیال باید برای بیشترین سود بالینی مورد هدف قرار گیرند.

### بحث پایانی

توسعه درمان‌های تعدیل‌کننده CFTR موفقیت بزرگی در درمان CF بوده است. در زمان کشف ژن CFTR در سال ۱۹۸۹، میانگین امید به زندگی برای افراد مبتلا به CF به طور قابل توجهی کاهش یافت. تقریباً ۴۰ سال بعد، اکثر افراد مبتلا به CF اکنون واجد شرایط درمان با تعدیل‌کننده‌های CFTR هستند. این درمان‌ها در کارآزمایی‌های بالینی بسیار موثر بوده‌اند. مزایای بلندمدت هنوز مشخص نشده است، با این حال، مطالعات مشاهده‌ای پس از صدور مجوز، مزایای پایدار "real-world" را نشان می‌دهد. پیامدهای بار درمانی کلی نیز در حال بررسی هستند. به عنوان مثال، مطالعات SIMPLIFY و CFSTORM در حال بررسی خروج از درمان موکولیتیک نیولیزه هستند.

تنوع در پاسخ تعدیل‌کننده در افراد مبتلا به CF، علیرغم اشتراک ژنوتیپ CFTR یکسان، تشخیص داده می‌شود. علاوه بر این، RCT‌های بزرگ مقیاس برای بسیاری از واریانت‌های نادر بیماری را امکان پذیر نیستند. تعدادی از مدل‌های *ex vivo* ایجاد شده‌اند تا امکان آزمایش پاسخ فرد به تعدیل‌کننده‌های خاص را فراهم کنند، بنابراین امکان درمان هدفمند یا «ترانوستیک» مناسب را فراهم می‌کنند. سلول‌های اولیه اپیتلیال بینی انسان (HNEs) را می‌توان از مسواک زدن مخاط بینی به دست آورد. بسط مجدد برنامه ریزی شده مشروط HNE‌ها می‌تواند تعداد کشت‌های موجود برای بررسی *ex vivo* انتقال یون و پاسخ به تعدیل‌کننده‌ها را افزایش دهد. کشت‌های ارگانوئیدی نیز از نمونه‌برداری‌های روده و سلول‌های بینی و برونش جدا شده از افراد مبتلا به CF ایجاد شده‌اند که یک مدل سه‌بعدی ارائه می‌کنند که در آن تورم ناشی از فورسکولین (FIS) ارزیابی توان عملیاتی

بالتری از پاسخ به تعدیل‌کننده‌ها ارائه می‌کند. این مدل‌ها در برنامه‌های مقیاس بزرگ‌تر طراحی شده برای ارزیابی اثربخشی تعدیل‌کننده‌ها، به‌ویژه برای افراد مبتلا به واریانت نادرتر بیماری‌زای CFTR، یعنی در برنامه‌های HIT-CF اروپایی و برنامه‌های CFIT کانادا، استفاده شده‌اند. مدل‌های مشتق شده از بیمار ابزار «gold standard» برای کشف دارو در CF هستند، اما سایر سنجش‌های مبتنی بر خط سلولی برای پیشبرد تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به طور خاص، سلول‌های تیروئید موش فیشر (FRT) که واریانت‌های CFTR را بیان می‌کنند، توسط FDA برای بررسی و تایید درمان تعدیل‌کننده برای افراد دارای واریانت نادر استفاده شده است. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) همچنین می‌توانند به انواع سلول‌های متعدد تمایز داده شوند و برای بررسی پاسخ‌های تعدیل‌کننده استفاده شوند.

با وجود جذب این مدل‌ها، شناخت محدودیت‌های آن‌ها، که شامل تغییرات خاص در تکنیک‌های کشت بین آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و تنوع بین نمونه‌های سلولی مشتق شده از همان افراد است، مهم است. تداوم تنوع اپی ژنتیکی در سلول‌های کشت شده ناشی از قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی خاص نیز ممکن است منجر به تغییرات در پاسخ‌های آزمایشگاهی شود.

### نتیجه

تفسیر سریع تعدیل‌کننده‌های CFTR از شناسایی آن‌ها با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی تا RCT‌های بزرگ و متعاقب آن استفاده گسترده بالینی آنها در بسیاری از کشورها، یک داستان موفقیت بزرگ در تحقیقات زیست‌پزشکی و پزشکی دقیق است. به طور خاص، ivacaftor و *exacaftor/tezacaftor/ivacaftor* به نظر می‌رسد که یک پیشرفت تحول‌دهنده بیماری در مراقبت از CF است که باعث بهبود کیفیت زندگی و سلامت ریه می‌شود که از نظر بالینی بسیار قابل توجه است. توجه به این نکته مهم است که نتایج پیگیری طولانی مدت هنوز در دسترس نیست، اما به نظر می‌رسد مزایای بالینی پایدار است.

بسیار مهم است که حدود ۱۰٪ از افراد مبتلا به CF گزینه تعدیل‌کننده ندارند و برای این گروه، تحقیقات



**منبع:**

<https://www.dovepress.com/precision-medicine-based-on-cftr-genotype-for-people-with-cystic-fibro-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>

مداوم برای توسعه درمان ها، به عنوان مثال، در ویرایش ژن و سایر درمان های مبتنی بر ژن، برای این ۱۰٪ از دست رفته " حیاتی است. به همین ترتیب، هزینه بالای تعدیل کننده های CFTR یکی دیگر از مسائل مهمی است که دسترسی به این داروها را در برخی از سیستم های مراقبت های بهداشتی در سراسر جهان محدود کرده است. دسترسی عادلانه باید در اولویت باشد و هزینه ها باید با صرفه جویی در مراقبت های بهداشتی طولانی مدت جبران شود زیرا افراد مبتلا به CF سالم تر می مانند.

