

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Е. Кондратьева, доктор медицинских наук, профессор
Медико-генетический научный центр, Москва
E-mail: elenafpk@mail.ru

В обзоре представлены современные этиологические и патогенетические методы терапии муковисцидоза на основе персонализированного подхода к пациенту (в зависимости от класса и вида мутации гена CFTR). Рассматриваются первые инновационные препараты для лечения муковисцидоза и новые перспективные разработки.

Ключевые слова: пульмонология, генетика, муковисцидоз, ген, мутации, потенциаторы, корректоры, персонализированная терапия.

Достижения в создании новых технологий терапии хронической болезни легких микробно-воспалительного характера, цирроза и других осложнений и проявлений муковисцидоза (МВ) позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Из «фатальных» болезней МВ перешел в разряд хронических, однако медиана продолжительности жизни в развитых странах колеблется от 20 до 40 лет и больше [1].

Интенсивные исследования гена белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) [2–6], его продукта и функции способствовали новым подходам к терапии МВ [7], а развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных МВ.

Так, ДНК-диагностика (определение класса и вида мутации гена CFTR) позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности, что важно при решении вопроса о заместительной терапии панкреатическими ферментами. Кроме того, ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена на редкие мутации обеспечивают выбор препарата для этиологического и патогенетического лечения. Компьютерная томография позволяет точно диагностировать объем и вид поражения, что определяет выбор метода лекарственной терапии и кинезитерапии. Микробиологическая диагностика и мониторинг вида и типа микробного возбудителя, его резистентности к антимикробной химиотерапии дают возможность индивидуализированного назначения антибактериального препарата. Фармакогенетическое обследование определяет характер метаболизма лекарств, в том числе при МВ – антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а при медленном метаболизме – возникновение побочных реакций, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов [8].

Таким образом, на основе персонализированной диагностики возможны значительное повышение эффективности терапии и снижение частоты нежелательных побочных реакций. Однако самым значимым результатом развития фармакотерапии МВ является современная стратегия терапии, направленная на восстановление функции белка CFTR.

Ген CFTR был идентифицирован в 1989 г. в результате генетического анализа и позиционного клонирования группами ученых из Канады и США [9]. Расположен ген CFTR на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает 27 экзонов. Продукт гена CFTR относится к суперсемейству аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающих кассетных протеинов (ABC – АТФ-binding cassette), является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток, и функционирует как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимый хлорный канал [9–13].

Белком трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР) осуществляются следующие функции:

1. Секретция жидкости железами подслизистой оболочки, располагающейся под поверхностным эпителием дыхательных путей. Баланс между этими 2 транспортными функциями (абсорбция ионов хлора – Cl⁻ вслед за абсорбцией натрия – Na⁺) необходим для поддержания оптимального объема поверхностной жидкости дыхательных путей для обеспечения цилиарного клиренса от слизи и бактерий.

2. Регуляция транспорта ионов калия (K⁺) и кальция (Ca²⁺) как в тканях легких, так и в тканях органов желудочно-кишечного тракта.

3. Секретция ионов HCO₃⁻ в поджелудочной железе.

4. Участие в процессе воспаления за счет повышения уровня синтеза малонил-CoA, что и нарушает метаболизм жирных кислот.

5. Выведение глутатиона (внутри- и внеклеточный антиоксидант – GSH) из клеток дыхательного эпителия для защиты легочной ткани при воздействии высокорезистивных оксигенных микроорганизмов.

В настоящее время различают генную терапию и терапию, направленную на коррекцию последствий конкретных мутаций гена CFTR. Целью генной терапии – восстановить функцию белка CFTR путем введения нормальной копии гена CFTR в клетки дыхательных путей пациента посредством вирусных векторов. Идея заключается в следующем: с помощью ингаляционного метода в дыхательные пути ввести вирус, который внедряется в клетки дыхательного эпителия, где восстанавливает функцию хлорного канала.

В настоящее время разработки в данном направлении проводятся Консорциумом по генной терапии Великобритании (образован в 2001 г.); в его состав вошли Оксфордский и Эдинбургский университеты, а также Лондонский колледж. Разрабатывалось несколько систем переноса генов – эффективных векторов: рекомбинантный аденовирусный вектор, аденоассоциированные вирусные векторы (парвовирусы), катионный липидный комплекс GL67A/pGM169 – комбинация липосомы (cationicliposome) (GL67A) и плазмиды (pGM169). Однако оказалось, что в респираторном тракте значительно больше препятствий для успешной генной терапии, чем в других органах, в связи с низким уровнем переноса генной конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также вследствие местных и системных воспалительных реакций [14].

В мае 2015 г. в Лондоне проф. Э. Алтон сообщил об успешном завершении 26 фазы испытаний по генотерапии МВ (Wave 1 – липосомный вектор/носитель). Были показаны эффективность и безопасность препарата (сравнивали результаты в группах, получавших препарат и плацебо). Особенно выраженный эффект отмечался у больных с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в пределах

70–90% от должного. Для больных с ОФВ₁ от 50 до 70% для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы препарата. Эффективность доставки препарата подтверждена измерением разности электрических потенциалов на эпителии бронхов [15].

Значительного успеха удалось добиться при другом подходе – разработке препаратов, направленных на коррекцию последствий определенного вида мутаций. С учетом механизма, нарушающего функцию белка, мутации гена *CFTR* подразделяют на 5 классов. Некоторые исследователи выделяют еще один, 6-й класс [16]. Всего обнаружено около 2000 мутаций, из них около 200–300 дают патологический эффект [17].

Мутации обнаружены как в кодирующих, так и в интронных и регуляторных частях гена *CFTR*. В нуклеотидсвязанных доменах и регуляторном домене мутации выявляются чаще. Эффекты мутации разных классов на белок МВТР могут быть разными, что приводит к различной выраженности клинических проявлений [3, 6, 12, 18]. Мутации I–III классов более серьезно нарушают функцию *CFTR*, чем мутации IV или V классов, и ассоциированы с классическим МВ. При мутациях IV–V классов функция хлорных каналов поджелудочной железы может быть сохранена, что приводит к поздней манифестации клинических проявлений и, как следствие, – диагностике заболевания [1].

Терапия, направленная на восстановление функции белка при I классе мутаций (отсутствие синтеза). К этому классу относятся мутации с наиболее серьезными клиническими проявлениями (нонсенс-мутации), поскольку синтез белка полностью нарушен. При данном типе мутаций образование преждевременного кодона терминации в результате замены азотистого основания ДНК приводит к сокращению количества белка МВТР на поверхности клеточной мембраны [12, 20]. Таким пациентам необходимы вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в *CFTR*-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка. Нонсенс-мутации встречаются у 10% всех больных МВ [20]. Для российской популяции характерна высокая частота так называемой славянской мутации *CFTR*dele2,3(21kb), составляющей (данные регистра РФ по МВ за 2013 г.) 5,49% (по Москве – 8,2%) [21].

Известно, что аминогликозидные антибиотики (гентамицин) были первыми препаратами, продемонстрировавшими *in vitro* восстановление продукции белка МВТР. Этот результат был строго специфичен для больных с мутациями I класса. В этом исследовании преобладала так называемая еврейская мутация W1282X. Сходные результаты системного применения гентамицина получены для носителей мутации Y122X.

Препараты для пациентов с I классом мутаций разрабатываются американской компанией PTC Therapeutics Inc. (США) [19]. В настоящее время этой компанией активно исследуется молекула PTC124 – Ataluren (Аталурен), способствующая «прочитыванию» стоп-кодонов в *CFTR*-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка. Молекула PTC124 в отличие от гентамицина не обладает антибактериальной активностью и биодоступна при приеме *per os*. Во 2-й фазе клинических исследований было продемонстрировано достоверное изменение транспорта хлоридов, оцениваемое по показателю разности назальных потенциалов у половины больных [21]. Эти изменения были сопряжены с небольшим, но достоверным улучшением легочной функции и прибавкой массы тела. Результаты 12-недельного исследования Ата-

лурена (PTC124) у 19 пациентов – носителей как минимум 1 нонсенс-мутации, показали времязависимое повышение активности МВТР, улучшение клинико-функциональных показателей и хорошую переносимость [22, 23]. С 2014 г. проходит 3-я фаза многоцентрового открытого исследования безопасности и эффективности Аталурена у пациентов с нонсенс-мутациями при МВ, участвовавших в предыдущем исследовании (PTC124-GD-009-CF; исследование 009); завершить исследование планируется в 2017 г. [24].

ПРЕПАРАТЫ-МОДУЛЯТОРЫ ДОСТАВКИ БЕЛКА МВТР К АПИКАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ И ФУНКЦИИ ХЛОРНОГО КАНАЛА

Разработку препаратов для мутаций II–V классов осуществляет компания Вертекс (Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq: VRTX)); она занимается поиском, разработкой и производством новых терапевтических препаратов, улучшающих жизнь людей при тяжелых заболеваниях, среди которых – МВ (www.vrtx.com). Компания основана более 20 лет назад в Кембридже (штат Массачусетс) и проводит исследования в США, Великобритании и Канаде. В рамках сотрудничества с Вертекс некоммерческой компанией CFFT (Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics), аффилированной Фондом помощи больным МВ, в 2011 г. было предоставлено 75 млн долларов США фирме Вертекс для поддержки научно-исследовательских работ, направленных на поиск химических формул в качестве терапевтических препаратов для коррекции последствий мутаций гена.

Мутации II класса (нарушение созревания) приводят к неправильному скручиванию молекулы белка и нарушению ее транспорта к апикальной мембране клетки. Самой распространенной мутацией этого типа является мутация *F508del*. В российской популяции, согласно данным Регистра по муковисцидозу РФ (2013), ее распространенность составляет 52,21%, а по Москве – 53,05% [21]. Разработка лекарственных препаратов для коррекции работы хлорного канала при данной мутации, учитывая ее распространенность, наиболее важна, а многогранность нарушений, вызываемых данной мутацией, определяет сложность задачи. Долгие годы работы принесли успех – был создан комплексный препарат, действие которого направлено, с одной стороны, на восстановление синтеза белка (модулятор), а с другой – на коррекцию функции хлорного канала (потенциатор). Новой разработкой является препарат Оркамби (VX-809 и VX-770).

Мутации III класса (нарушение регуляции) не влияют на синтез белка МВТР, который транспортируется к клеточной мембране, но не отвечает на стимуляцию цАМФ, т.е. при данной мутации количество белка МВТР достаточное, но работа канала нарушена. К этому типу относится мутация *G551D*, распространенная в северной Европе. Первым одобренным к применению потенциатором был препарат ивакафтор (Калидеко, VX-770). Он показан для пациентов с мутацией *G551D*, приводящей к ограничению способности открытия МВТР-канала. Ивакафтор потенцирует работу канала, увеличивая его способности к открытию [25]. Эффект сохраняется в течение 48 нед (стабильность содержания хлора в поте, количество обострений, положительная динамика массы тела и ОФВ₁) [26].

К IV классу (нарушение проводимости) в большей мере относятся мутации, влияющие на клеточные мембраны. Ген *CFTR*, содержащий эти мутации, кодирует протеин, который нормально транспортируется к клеточной мембране и правильно отвечает на стимуляцию, но генерирует пониженный хлорный поток, в результате изменяется ионная проводи-

мость хлорного канала и таким образом уменьшаются время открытия каналов и ионный поток [27]. Мишенью для препаратов данного класса может быть активация тока ионов хлора как через хлорные, так и через альтернативные каналы. Дальнейшие исследования ивакафтора (VX-770) показали его эффективность при указанных мутациях.

К классу V (снижение синтеза) относятся мутации, при которых продуцируется пониженное количество нормального белка — или снижается уровень функционального белка, или понижен уровень транспорта молекул белка CFTR. Уровень нефункциональных и нормальных молекул МВТР варьирует у разных пациентов и в разных тканях у одного и того же больного. Поскольку во всех этих случаях небольшое количество нормального белка продолжает синтезироваться, указанные мутации приводят к «мягкому» фенотипу [28].

Таким образом, химические молекулы в зависимости от точки приложения их действия получили название корректоров, или потенциаторов [29, 30]. **Корректоры** — лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661); они предназначены для мутаций II класса.

Мишенью для **потенциаторов** являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие таких препаратов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). Первым потенциатором стал лекарственный препарат Калидеко (ивакафтор, VX-770); Генистин. При объединении молекул этих 2 групп создан препарат с комбинированным действием — Оркамби (люмакафтор+ивакафтор; VX-809 и VX-770), зарегистрированный FDA в июне 2015.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Потенциатор VX-770: ивакафтор (химическая формула — N-2,4-Di-*tert*-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide); 1-й фармакогенетический препарат для терапии МВ [31–33]. В 2012 г. ивакафтор был зарегистрирован как орфанный препарат для лечения МВ в США, а 31 января того же года одобрен FDA для больных с мутацией G551D (она выявляется у 4% больных МВ).

Ивакафтор (VX-770) является таблетированным препаратом (150 мг, прием — 2 раза в сутки); действие его направлено на нормализацию работы хлорного канала, когда белок достигает апикальной мембраны. Благодаря тому, что открывается хлорный канал, мокрота разжижается, и ее эвакуация из дыхательных путей облегчается [34]. Список мутаций был дополнен после проведения испытаний. Исследования у пациентов с не-G551D-CFTR показали эффективность препарата при мутациях G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D. Терапия ивакафтором (VX-770) приводит к значительному и устойчивому улучшению ОФВ₁. Результаты безопасности и переносимости на протяжении 24 нед соотносятся с результатами мутации G551. Ивакафтор не предназначен для пациентов с МВ, вызванным другими мутациями в гене CFTR. В частности, он неэффективен у больных МВ с 2 копиями F508del-мутации (F508del/F508del) в гене CFTR [35].

18.03.2015 компания Вертекс объявила о получении одобрения от FDA на применение препарата ивакафтор (VX-770)

для лечения детей с МВ в возрасте от 2 до 5 лет с указанными мутациями. Эффективность и безопасность препарата у детей в возрасте до 2 лет не исследовались.

Взаимодействие и побочные эффекты ивакафтора. Использование ивакафтора с лекарствами, которые являются сильными индукторами CYP3A (антибиотики рифампицин и рифабутин, противосудорожные средства фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и травяные добавки Сент-Джонс), существенно снижает его эффективность. Поэтому одновременное их назначение не рекомендуется. Доза ивакафтора должна быть скорректирована при одновременном использовании с мощными и умеренными ингибиторами CYP3A, у пациентов с умеренной или тяжелой патологией печени. Рекомендуется осуществлять контроль уровня аланина- и аспартатаминотрансферазы до начала приема препарата и каждые 3 мес в течение 1-го года лечения, в дальнейшем — ежегодно.

Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с VX-770, включают головную боль, инфекции верхних дыхательных путей (простуда), в том числе боли в горле, носовых пазухах или носу, насморк, а также боли в животе, диарею, сыпь и головокружение. Особую настороженность вызывает возможность развития катаракты. В связи с этим контроль офтальмолога рекомендуется проводить до назначения лечения и во время него.

Дозирование препарата и форма выпуска определяются возрастом пациента. Для взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше назначают по 1 таблетке (150 мг) каждые 12 ч с жиросодержащими продуктами питания. Для детей от 2 до 6 лет и массой тела <14 кг рекомендуют препарат в пакетиках 50 мг (смешивают с 1 чайной ложкой (5 мл) мягкой пищи или жидкости и принимают перорально каждые 12 ч с жиросодержащими продуктами питания); в возрасте от 2 до 6 лет и массой тела >14 кг — пакетики по 75 мг в том же режиме.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ЛЮМАКАФТОРА И ИВАКАФТОРА (VX-809 И VX-770)

В состав препарата (таблетки) входят люмакафтор 200 мг и ивакафтор 125 мг. Комбинированный препарат люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770) американской биотехнологической компании Вертекс одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 12 лет, страдающих МВ, у которых обнаруживаются 2 копии мутаций F508del в гене CFTR. Препарат оказывает двойное действие: люмакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, в результате чего улучшаются процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR, который облегчает транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности [36, 37].

На 26-й ежегодной Североамериканской конференции по МВ (Орландо, 2012) были доложены результаты 2-й фазы испытаний (2009–2012), подтвердившие положительное влияние комбинации VX-809 и VX-770 на функцию легких [38, 39]. Определена наиболее эффективная доза — 600 мг, при которой достигнуто максимальное улучшение показателя ОФВ₁. В 2013–2015 гг. проводилась 3-я фаза исследования для больных (1108 пациентов старше 12 лет) с генотипами F508del/F508del и F508del/. Результатом были снижение частоты обострений на 30–39%, а также улучшение функции легких.

Комбинированный препарат люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770) предназначен для взрослых и детей 12 лет и старше. Эффективность и безопасность данного препарата для других пациентов с МВ без указанной генной мутации не установлена. Опыт лечения пациентов с относительным прогнозируемым ОФВ₁ < 40 ограничен.

Взаимодействие и побочные эффекты комбинированного препарата люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770). Ограничения и предосторожности те же, что и для ивакафтора (VX-770). Так, у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени дозу препарата следует уменьшить. Если комбинированный препарат люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770) назначают пациентам, которые получают сильные ингибиторы СYP3A, дозу препарата в первые недели лечения снижают.

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями на комбинированный препарат люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770) (развивались у ≥5% пациентов с МВ, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*) были одышка, назофарингит, тошнота, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, недомогание, нарушение дыхания, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, сыпь, вздутие живота, ринорея, грипп. За счет ивакафтора, входящего в состав препарата, описаны случаи катаракты, хотя иногда факторами ее развития были применение кортикостероидов и действие радиации.

Таким образом, разработанные препараты стали новым шагом в терапии МВ, они позволили повысить качество жизни больных и ее продолжительность. Исследования в области этиологической и патогенетической терапии МВ продолжаются [40].

Так, в самом начале этого года планируется исследование эффективности и безопасности ивакафтора (VX-770) у детей до 2 лет, а также расширение спектра мутаций до 23 [41].

Продолжаются исследования комбинированного препарата люмакафтора и ивакафтора (VX-809 и VX-770) (3-я фаза) у детей от 6 до 11 лет; в первой половине 2016 г. ожидаются результаты 6-месячного лечения 50 детей, затем их число будет увеличено до 200.

В области создания новых препаратов:

- планируются исследования (2а фаза) ингаляционного препарата VX 371 (P 1037 – ингибитора натриевого канала). В качестве препарата сравнения будет использован гипертонический раствор, доказавший свою эффективность при МВ;
- ведутся разработки комплексного препарата, содержащего VX-770 (ивакафтор – потенциатор) и новый корректор VX-661 (2-я фаза);
- 4 химические молекулы проходят 1-ю фазу исследований.

Продолжается разработка методов генной терапии МВ (исследование Wave 1 – липосомный вектор/носитель, а также Wave 2 с использованием в виде вектора вируса), терапии, направленной на другие механизмы заболевания. Воздействие на ионный транспорт преследует цель, минуя CFTR-канал, воздействовать на эпителиальный натриевый канал для коррекции жидкостных и ионных нарушений. Целью использования осмотических средств является улучшение гидратации поверхности дыхательных путей путем изменения осмотического градиента. В патофизиологической терапии также возможен подбор более эффективного препарата для каждого больного с учетом многообразия препаратов и точек приложения их действия [7].

В плане развития технологий регенеративной медицины сотрудниками Института Вейцмана (Израиль) предложено использовать эмбриональные стволовые клетки, взятые на 20–22-й неделе развития плода, для восстановления структуры легочной ткани при таких хронических заболеваниях, как бронхит, астма и МВ. После введения мышам клетки поступали из кровотока в легкие, заселяя «правильную» их область. Через 6 недель в поврежденных участках легких образовалась нормальная ткань, у животных облегчилось дыхание. В данный момент ученые подбирают оптимальную концентрацию препаратов, которая позволит избежать отторжения пересаженных клеток [42].

В многочисленных исследованиях показано, что респираторная инфекция, воспаление, мукоцилиарный клиренс, нутритивный статус – состояния, напрямую связанные с легочной функцией. Улучшение клинического статуса и выживаемости больных МВ является результатом совершенствования терапевтических стратегий и связывается с пониманием молекулярных механизмов развития заболевания, а также возможностью их коррекции за счет созданных и разрабатываемых методов терапии.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией (ретроспективный анализ 1993–2013 годы) // Вопр. соврем. педиат. – 2015; 4: 503–5.
2. Welsh M., Smith A. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis // Cell. – 1993; 73: 1252–4.
3. Kerem B., Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis // Eur. J. Hum. Genet. – 1996; 4: 65–73.
4. Castellani C., Cuppens H., Macek Jr. M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice // J. Cyst. Fibr. – 2008; 8: 179–96.
5. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis // Respiration. – 2000; 67 (2): 117–33.
6. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis // Gut. – 2003; Suppl. 2: 1131–41.
7. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской / М.: МЕДпрактика-М, 2014; 672 с.
8. Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Кулес В.Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010; 1: 2–7.
9. Riordan J., Rommens J., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and the characterization of complementary DNA // Science. – 1989; 245: 1066–73.
10. Loubrieres Y., Grenet D., Simon-Bouy B. et al. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients // Chest. – 2002; 121 (1): 73–80.
11. Jentsch T., Maritzen T., Zdebek A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function // J. Clin. Invest. – 2005; 115: 2039–46.
12. Mishra A., Greaves R., Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era // Clin. Biochem. Rev. – 2005; 26: 135–53.
13. Kogan I., Ramjeesingh M., Li C. et al. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux // The EMBO J. – 2003; 22 (9): 1981–9.
14. <http://www.cfgenetherapy.org.uk/>
15. <http://www.cysticfibrosis.org.uk/news/gtc-results-statement>
16. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>
17. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
18. Гуськова А.А., Скоблов М.Ю., Баранова А.В. Жизнь и смерть белка CFTR // Мед. генетика. – 2007; 6 (2): 3–9.
19. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: Population variation of common cystic fibrosis mutations // Hum. Mutat. – 1994; 4 (3): 167–77.

20. Linde L., Boelz S., Nissim-Rafinia M. et al. Nonsense-mediated mRNA decay affects nonsense transcript levels and governs response of cystic fibrosis patients to gentamicin // *J. Clin. Invest.* – 2007; 117: 1–9.

21. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2013 год // *Пульмонология.* – 2015; Прил.: 1–60.

22. Sermet-Gaudilus I., Renouil M., Fajac A. et al. In vitro prediction of stop codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study // *BMC Med.* – 2007; 5: 5.

23. Kerem E., Armoni S., Hirawat S. et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial // *Lancet.* – 2008; 372: 719–27.

24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107859>

25. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P. et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009; 106 (44): 18825–30.

26. <http://clinicaltrials.gov> (NCT00909532)

27. Vankeerberghen A., Wei L., Jaspers M. et al. Characterization of 19 disease-associated missense mutations in the regulatory domain of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator // *Hum. Mol. Genet.* – 1998; 7: 1761–9.

28. Rowntree R., Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations // *Ann. Hum. Genet.* – 2003; 67: 471–85.

29. Kerem E. Mutation specific therapy in CF // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006; 7 (1): 166–9.

30. Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect // *Eur. J. Pediatr.* – 2008; 167 (8): 839–49.

31. FDA approves Kalydeco to treat rare form of cystic fibrosis (Press release). Food and Drug Administration. 31 January 2011. Retrieved 24 June 2012.

32. Vertex Wins Approval for Kalydeco to Treat Cystic Fibrosis. Bloomberg Businessweek. Retrieved 24 June 2012.

33. Orphan Drugs: Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding // *BMJ.* – 348: g1445. doi:10.1136/bmj.g1445.

34. Ramsey B., Davies J., McElvaney N. et al CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 365: 1663–72.

35. Flume P., Liou T., Borowitz D. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation // *Chest.* – 2012.

36. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P. et al Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011; 108 (46): 18843–8.

37. Cain C. Cystic fibrosis two-step // *Sci. BX.* – 2012; 5 (8): doi:10.1038/scibx2012192.

38. Study of VX-809 alone and in combination with VX-770 in cystic fibrosis (CF) patients homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225211?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=4>.

39. Study of VX-661 alone and in combination with VX-770 in subjects homozygous to the F508del-CFTR mutation. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01531673?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=2>.

40. <http://investors.vrtx.com>

41. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm>

42. Rosen Ch., Shezen E., Aronovich A. et al. Preconditioning allows engraftment of mouse and human embryonic lung cells, enabling lung repair in mice // *Nature Medicine.* – 2015; 21: 869–79.

INNOVATIVE TREATMENTS FOR CYSTIC FIBROSIS

Professor Yu. Kondratyeva, MD

Research Center for Medical Genetics, Moscow

The review presents current etiological and pathogenetic methods for the personalized therapy of cystic fibrosis in relation to the class and type of mutation in the CFTR gene. It considers the first innovation agents for the treatment of cystic fibrosis and new promising developments.

Key words: cystic fibrosis, gene, mutations, potentiators, correctors, personalized therapy.