

## Таргетная терапия при муковисцидозе

С.И.Куцев , В.Л.Ижевская, Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

### Резюме

Базисная терапия муковисцидоза (МВ) направлена в настоящее время на замедление патологических процессов, связанных со снижением активности белка CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в желудочно-кишечном тракте и респираторной системе. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией микросферическими ферментами, потреблением высококалорийной, богатой белками и жирами диеты. Постоянное лечение болезни легких, обусловленной МВ, нацелено на улучшение клиренса бронхиального дерева, подавление хронической бактериальной инфекции и местного хронического воспаления. Однако до 2012 г. терапия, исправляющая дефект гена или его продукта, не разработаны. **Целью** обзора явился анализ данных литературы по применению модуляторов CFTR по их эффективности и безопасности, а также перспективы создания новых модуляторов для терапии МВ. **Материалы и методы.** Использованы данные литературы (45 статей) по применению CFTR-модуляторов, а также данные международных сайтов. **Результаты.** Со времени открытия в 1989 г. гена *CFTR* описано > 2 000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (генетические варианты), препятствующие синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушающие его функцию в качестве канала анионов хлора. Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR – корректоров и потенциаторов. **Заключение.** В обзоре приводятся определение этих групп препаратов и описание 4 зарегистрированных CFTR-модуляторов, включающих молекулы ивакфтор, лумакофтор, тезакафтор, элексакафтор. Приведены данные о перспективных разработках модуляторов следующего поколения и перспективы персонализированного подбора препаратов с использованием технологии кишечных органоидов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ген *CFTR*, белок CFTR, CFTR-модуляторы, потенциаторы, корректоры.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Не указано.

Для цитирования: Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

## Targeted therapy for cystic fibrosis

Sergey I. Kutsev , Vera L. Izhevskaya, Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 115478, Russia

### Abstract

The basic therapy of cystic fibrosis is currently aimed at slowing down the pathological processes associated with a decrease in the CFTR protein activity (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in the gastrointestinal tract and the respiratory system. The pancreatic insufficiency is well compensated by replacement therapy with microsphere enzyme preparations and a high-calorie diet rich in proteins and fat. Chronic treatment of cystic fibrosis-related lung disease aims to improve the clearance of the bronchial tree, suppressing chronic bacterial infection and local chronic inflammation. However, no therapy was available to correct the defect in the gene or its product until 2012. **The aim** was to analyze literature on CFTR modulators, including their efficacy and safety, and assess the potential for developing new modulators to treat cystic fibrosis. **Materials.** The review included literature data (45 publications) on the use of CFTR modulators and international websites’ data. **Results.** Since the discovery of the *CFTR* gene in 1989, more than 2000 mutations or variants of the *CFTR* gene (hereinafter referred to as genetic variants) have been described. They interfere with the synthesis of the CFTR protein, its transport to the apical membrane of the cell, or disrupt its function as a channel for chloride anions. Although it is currently not possible to completely replace the mutant gene with a normal copy, small molecules have been identified that can modify the mutant CFTR protein and amend its function. The potential therapeutic measures are determined by class of the mutation. In clinical practice, pharmacological modeling of ion transport is currently possible only with the use of CFTR modulators: correctors and potentiators. The review defines these groups of drugs and describes 4 licensed CFTR modulators, including molecules of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor. The data on the promising emerging next generation modulators and the prospects for the personalized selection of drugs using the assays on intestinal organoids are presented.

**Key words:** cystic fibrosis, *CFTR* gene, CFTR protein, CFTR modulators, potentiators, correctors.

**Conflict of interest.** The authors did not declare any conflicts of interest.

**Funding.** Not indicated.

For citation: Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

Продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) значительно увеличилась в последние годы благодаря достижениям в создании новых технологий

терапии хронической болезни легких микробно-воспалительного характера, цирроза и других осложнений и проявлений МВ. Из фатальных болезней МВ

перешел в разряд хронических, однако медиана продолжительности жизни пациентов в развитых странах колеблется от 20 до 40 лет и более [1].

В настоящее время базисная терапия МВ направлена на замедление патологических процессов, связанных со снижением активности белка CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в желудочно-кишечном тракте и респираторной системе. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией микросферическими ферментами, высококалорийной, богатой белками и жирами диетой. Постоянное лечение болезни легких, обусловленной МВ, нацелено на улучшение клиренса бронхиального дерева, подавление хронической бактериальной инфекции и местного хронического воспаления.

Со времени открытия в 1989 г. гена *CFTR* описано > 2 000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности (генетические варианты). По состоянию на 31.07.20 на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cfr2.org>) представлено 360 патогенных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. Продукт гена *CFTR* относится к суперсемейству аденозинтрифосфат-связывающих кассетных протеинов (ABC – *ATP-bindingcassette*), является трансмембранным белком, который располагается на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал [2–5].

В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов (рис. 1) [6, 7]. Известно, что один и тот же генетиче-

ский вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

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 для поиска редких мутаций обеспечивают выбор таргетной терапии.

Интенсивные исследования гена *CFTR*, его продукта и функции способствовали новым подходам к терапии МВ [8–10], а благодаря развитию современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыты новые возможности персонализированного подхода в терапии больных МВ (см. таблицу). Самым значимым результатом развития фармакотерапии МВ является современная стратегия терапии, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR.

Целью обзора явились анализ данных литературы по эффективности и безопасности применения модуляторов CFTR и определение перспектив создания новых модуляторов для терапии МВ.

## Материалы и методы

Использовались данные литературы (45 статей) по применению CFTR-модуляторов, а также данные следующих сайтов: <https://investors.vrtx.com>, <https://www.kalydeco.com/>, <https://www.symdekohep.com/trials>, <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker>, <https://www.hitcf.org>, <https://www.trikafta.com/study-information>, <https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-approvals-trikafta-elexacaftorivacaftor-and-ivacaftor>.

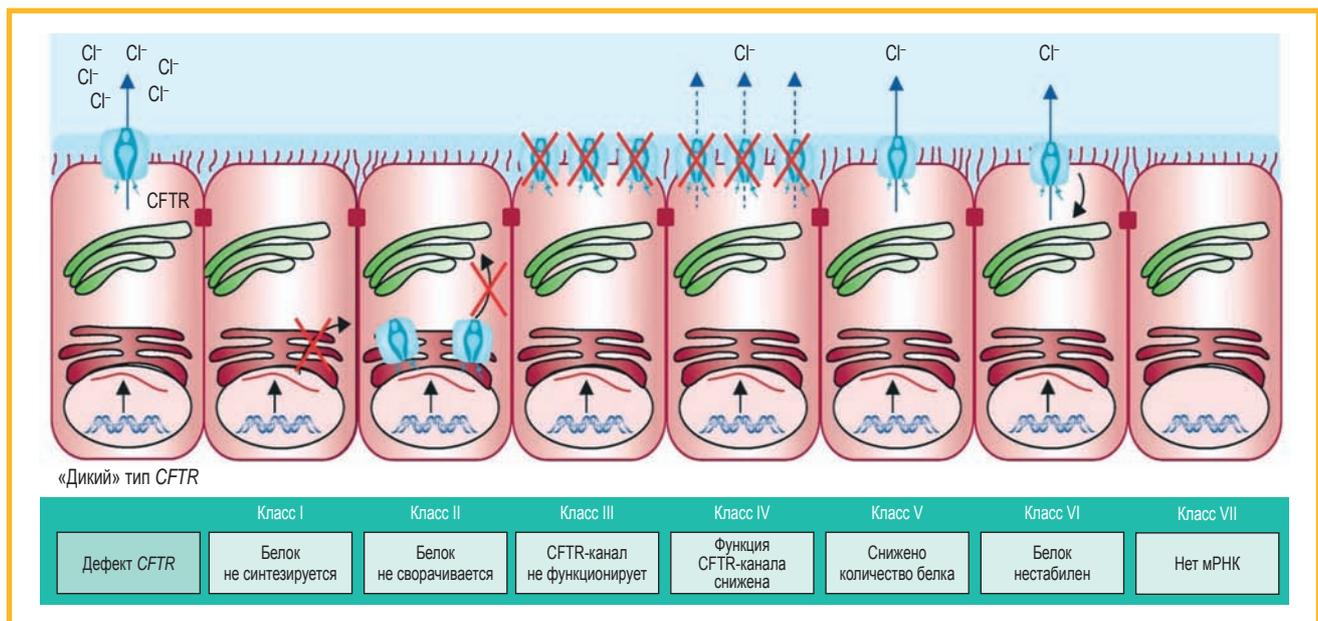


Рис. 1. Распределение генетических вариантов *CFTR* по классам [6, 7]  
Figure 1. Distribution of *CFTR* genetic variants by class [6, 7]

## Результаты

### CFTR-модуляторы

Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка CFTR представляется более перспективным. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации и в настоящее время является актуальной темой для обсуждения [11–13].

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. Оценка эффективности CFTR-модуляторов основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и / или усилить его функцию.

Направления поиска модуляторов CFTR включают разработку препаратов для коррекции проявлений мутаций I, II класса и наиболее часто встречающегося генетического варианта F508del (по новой номенклатуре – с.1521\_1523delCTT (р.Phe508del, F508del), препаратов для «мягких» мутаций и модуляторов, работающих при мутациях всех классов.

Фармакологические модуляторы мутантного белка CFTR идентифицируются путем высокопроизводительного скрининга крупных библиотек химических веществ. Используются силиконовая стыковка виртуальных соединений на моделях белка CFTR или соединения, которые влияют на весь протеом. Тестируются десятки тысяч молекул, из которых отбираются еди-

ничные для доклинических исследований. Среди модификаторов различают потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы (рис. 2).

В клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR – корректоров и потенциаторов (см. таблицу) [9, 10, 15].

Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное положение на апикальной мембране (при мутациях II класса) – 4-фенилбутират / генистин, аналог силденафила-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661.

Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). К потенциаторам относятся генистин (VX-770).

Вещества, способствующие «прочтыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, планируется использовать для лечения пациентов с нонсенс-мутациями (мутации I класса).

Созданы новые классы модуляторов. Амплификаторы (усилители) восстанавливают процесс трансляции при образовании белка во время прохождения рибосомы по мРНК (увеличение количества белка CFTR). Исследования находятся на II стадии.

Стабилизаторы улучшают стабильность белка CFTR, снижают его деградацию.

Амплификаторы и стабилизаторы не используются в клинической практике и находятся на разных стадиях разработки (см. таблицу).

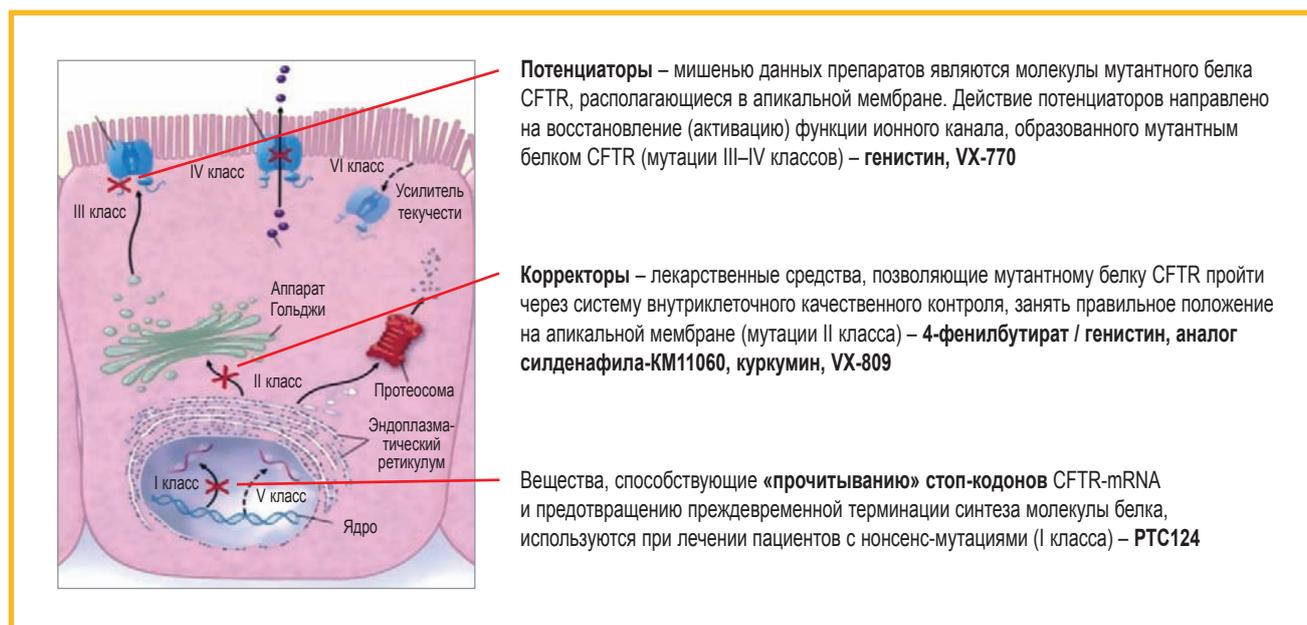


Рис. 2. CFTR-модуляторы [14]  
Figure 2. CFTR modulators [14]

Таблица  
Классы мутаций в гене CFTR и мишени для разработки лекарственных препаратов  
Table  
Classes of mutations in the CFTR gene and targets for drug development

Класс	I	II	III	IV	V	VI	VII
Нарушение в молекуле белка CFTR*	Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Снижение стабильности протеина	Нет мРНК
Мутации гена CFTR*	G542X W1282X R553X 621 +1C>T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849 +10kbC>T A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA>G	S1455X	CFTRdele2,3(21kb) протяженные перестройки гена CFTR
Клинические проявления	Тяжелое течение с рождения, полиорганность поражения			Поздняя манифестация, сохранена функция каналов поджелудочной железы			Тяжелое течение с рождения, полиорганность поражения
Мишень для лекарственной терапии	Синтез белка	Мутация F508del Синтез белка Продвижение белка по хлорному каналу	Мутации в нуклеотид-связанных доменах. Восстановление ионной проводимости хлорного канала и увеличение времени открытия каналов и ионного потока	Миссенс-мутации, располагающиеся в мембран-связанных доменах и регуляторном домене CFTR белка. Восстановление ионной проводимости хлорного канала и увеличение времени открытия каналов и ионного потока	Увеличение количества нормального транскрипта, или повышение уровня функционального белка, или уровня транспорта молекул белка CFTR. Возможно применение амплификаторов	Восстановление синтеза С-концевых аминокислотных остатков. Возможно применение стабилизаторов	Синтез белка
Молекулы и препараты	Терапия не разработана  Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка. Генная терапия  Гентамицин РТС124 (Аталурен) – III фаза (прекращены)  Средства доставки гена (4DMT, 4D-710)  Терапия с помощью РНК-технологий  М-РНК, кодирующая образование CFTR в легких  I-II фазы препарата MRT5005  2 исследования на доклинической стадии <a href="https://www.cff.org/Trials/pipeline">https://www.cff.org/Trials/pipeline</a>	Корректоры + потенциаторы  В клинической практике: Оркамби (VX-770 и VX-809) Симдеко (VX-770 VX-661)  Трикафта (элексакафтор (VX-445) / елексакафтор / ивакафтор / ivacaftor / тезакафтор / tezacaftor)  Идут исследования:  VX-121/VX-661 (тезакафтор)/ VX-561 (потенциатор) – II фаза  РТИ-428(амплификатор) + РТИ-801(корректор) + РТИ-808 (потенциатор), II фаза  ABBV-2222 (корректор), II фаза  ABBV-3067 (потенциатор)/ABBV-2222 (корректор), II фаза  Метод CRISPR/Cas9 для коррекции F508 del (экспериментальные работы)	Потенциатор VX-770, в клинической практике  VX-561, или дейтерированный ивакафтор – II фаза  ABBV-3067 (потенциатор) II фаза	Потенциаторы хлорных каналов и белки, образующие альтернативные каналы	Исследования не опубликованы	Исследования не опубликованы	Терапия не разработана. Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка  Генная терапия  Гентамицин  РТС124 (Аталурен) – III фаза (прекращены)  Средства доставки гена (4DMT, 4D-710)  Терапия с помощью РНК-технологий  М-РНК, кодирующая образование CFTR в легких  I-II фазы препарата MRT5005  2 исследования на доклинической стадии <a href="https://www.cff.org/Trials/pipeline">https://www.cff.org/Trials/pipeline</a>

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 230

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 229

Воздействие на общие механизмы нарушений мукоцилиарного клиренса:	+	+	+	+	+	+	+
• дорназа альфа							
• маннитол							
• гипертонический раствор							
Разработка альтернативных путей для трансмембранного транспорта анионов, включая искусственные носители анионов (анионофоры)	+	+	+	+	+	+	+
Увеличение количества белка CFTR (для всех классов)	+	+	+	+	+	+	+
Амплификаторы							

Примечание: \* – на основе данных литературы (Welsh M.J., Smith A.E., 1993; Kerem B.S., Kerem E., 1996; Castellani C. et al., 2008; Zielenski J., 2000; Witt H., 2003; Rowntree R.K., Harris A., 2003; Mishra A. et al., 2005).

Note: \* – based on literature data (Welsh M.J., Smith A.E., 1993; Kerem B.S., Kerem E., 1996; Castellani C. et al., 2008; Zielenski J., 2000; Witt H., 2003; Rowntree R.K., Harris A., 2003; Mishra A. et al., 2005).

### Модуляторы CFTR I поколения

Первый одобренный к применению потенциатор ивакафтор – Калидеко – разработан американской биотехнологической компании Вертекс (*Vertex Pharmaceuticals*) и одобрен FDA (2012). Он показан пациентам с мутацией G551D, приводящей к ограничению способности открытия CFTR-канала. Количество белка у пациентов с этой мутацией достаточно, но работа канала нарушена. Ивакафтор потенцирует работу канала увеличением его способности к открытию [16]. По данным клинических исследований с участием пациентов хотя бы с 1 мутацией G551D продемонстрировано снижение уровня хлоридов пота в среднем со 100 до 51 ммоль / л [17]. Отмечено существенное клиническое улучшение, сопровождающееся увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 10,6%<sup>долж.</sup>, снижением риска легочных обострений на 55%, прибавкой массы тела и улучшением качества жизни [17]. Сходные результаты достигнуты в педиатрической группе, в результате ивакафтор одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) для пациентов в возрасте не моложе 6 мес., при этом разработаны детские формы препарата (гранулы) (<https://www.kalydeco.com/>).

По результатам 24-недельного открытого исследования III фазы с участием детей ( $n = 11$ ) с МВ с одной из 10 мутаций в гене *CFTR* (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D или R117H) в возрасте от 6 мес., но не старше 12 мес., продемонстрирован профиль безопасности, сходный с таковым, полученным по данным предыдущих исследований III фазы для детей старшего возраста и взрослых. Средний исходный уровень хлорида пота у детей в этой группе ( $n = 11$ ) составил 101,5 ммоль / л,

после 24 нед. лечения ивакафтором средний уровень снижения хлоридов пота составил 43,1 ммоль / л ( $n = 6$ ) (данные от 03.01.19; <https://investors.vrtx.com>).

Согласно инструкции, взрослым и детям с 6 лет рекомендована 1 таблетка 150 мг 2 раза в день, детям с 6 мес. до 6 лет – гранулы. В настоящее время список мутаций в гене *CFTR*, при которых получен ответ на введение препарата ивакафтор, расширен до 97. Препарат показан пациентам, если у них обнаруживается минимум 1 мутация гена трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*), которая реагирует на ивакафтор на основании клинических данных и / или данных анализа *in vitro*. Но ивакафтор неэффективен у больных, гомозиготных по самой частой мутации гена *CFTR* – F508del [18]. Впрочем это не явилось неожиданностью, т. к. мутация F508del нарушает процессинг белка, существенно снижая его количество на поверхности эпителиальных клеток. При условии увеличения доставки белка CFTR на поверхность клетки ивакафтор смог бы повысить его активность. Агентами, позволяющими корректировать дефект процессинга CFTR, вызванный мутацией F508del, стали молекулы VX-809 (лумакафтор) и VX-661 (тезакафтор) [19, 20].

Логика комбинации этих молекул с ивакафтором понятна: белок CFTR перемещается к апикальной поверхности эпителиальной клетки и затем активируется потенциатором. В настоящее время комбинация корректоров I поколения VX-809 и VX-661 с ивакафтором показала свою эффективность у больных с мутацией F508del [21, 22].

**Вторым CFTR-модулятором** и первым модулятором для пациентов-гомозигот по мутации F508del в гене *CFTR* стал препарат Оркамби (VX-809 лумакафтор и VX-770 ивакафтор) [19]. В состав препарата (таблетки) входят лумакафтор 100 или 200 мг и ивакафтор 125 мг, принимается по 2 таблетки 2 раза в день с ин-

тервалом 12 ч. Препарат Оркамби разработан компанией *Vertex Pharmaceuticals* и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 2 лет. Для детей 2–5 лет используются гранулы. Препарат оказывает двойное действие – при приеме лумакафтора улучшается конформационная стабильность F508del-CFTR, в результате улучшаются процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR-канала, который облегчает транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности (см. рис. 2 и таблицу).

Однако по результатам клинических испытаний показана скромная эффективность комбинации лумакафтор / ивакафтор для улучшения функции легких и т. п. у пациентов, гомозиготных по наиболее распространенному в мире генетическому варианту F508del [23, 24]. Несмотря на то, что лумакафтор / ивакафтор одобрен FDA (США, 2015), его реальная клиническая эффективность все еще изучается.

По данным обсервационного исследования PROSPECT, проведенного после разрешения для использования препарата в США, значительных изменений функции легких по результатам спирометрии при терапии лумакафтором / ивакафтором не показано. В рамках исследования PROSPECT методом вымывания азота кислородом дополнительно оценивался индекс легочного клиренса (LCI) [25].

Как и во всем исследовании PROSPECT, в этой экспериментальной подгруппе ( $n = 49$ ) не отмечено значительных абсолютных или относительных изменений показателя  $ОФВ_1$ . Однако LCI снизился (улучшился) на 0,81 единицы, или 5,3 % (95%-ный ДИ – 9,7–0,9 %) за 1 мес., 0,77 единицы, или 5,9 % – за 3 мес., 0,67 единицы, или 5,9 % – за 6 мес. и 0,55 единицы, или 4,3 % – за 12 мес. Отмечено, что LCI является наиболее чувствительным показателем функции легких у пациентов с МВ с нормальными значениями спирометрии [26].

Ответ на терапию лумакафтором / ивакафтором продемонстрирован по данным педиатрического исследования III фазы. LCI у детей в возрасте 6–11 лет превышал 1 единицу через 6 мес. по данным клинического исследования III фазы для лумакафтора / ивакафтора [27]. Однако это исследование проведено на выборке небольшого размера, а группа в основном состояла из детей с сохранной функцией легких.

Влияние лумакафтора / ивакафтора на функцию легких в зависимости от ее исходного состояния показано в исследовании [28].

У пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del, продемонстрирован эффект от терапии лумакафтором / ивакафтором при всех исходных уровнях функции легких, но характеристики и величина ответа различаются в зависимости от исходного уровня  $ОФВ_1$ . Значительное увеличение  $ОФВ_1$  происходило в группе с исходным уровнем 40–90 % (+2,9 %;  $p < 0,001$ ). В группе больных с нормальной функцией легких по показателю  $ОФВ_1 \geq 90$  % изменений не отмечено. Частота отмены лечения (28,9 %)

была выше в группе с  $ОФВ_1 < 40$  % по сравнению с больными с  $ОФВ_1 40–90$  % (16,4 %) или при  $ОФВ_1 \geq 90$  % (17,5 %).

По сравнению с годом до начала лечения количество дней внутривенного введения антибактериальных препаратов сокращено во всех подгруппах, хотя у 72 % пациентов с  $ОФВ_1 < 40$  % наблюдалось по крайней мере 1 обострение в год.

Препарат Оркамби (международное непатентованное или группировочное наименование – ивакафтор + лумакафтор) является первым CFTR-модулятором, зарегистрированным в РФ в декабре 2020 г. (регистрационный номер ЛП-006652).

**3-й модулятор CFTR 1-го поколения Симдеко** (Тезакафтор (VX-661) / ивакафтор + ивакафтор) показал более высокую эффективность и безопасность в клинической практике [29].

Препарат Симдеко (*Symdeko*, таблетки по 100 мг тезакафтора и 150 мг ивакафтора) показан пациентам старше 6 лет со следующими мутациями:

- гомозиготы F508del/F508del;
- гетерозиготы F508del / другая мутация (26 генетических вариантов).

В Европе препарат называется Симкеви (*Symkevi*). Показана большая эффективность нового корректора CFTR тезакафтор (VX-661) по сравнению с лумакафтором (VX 809). В 1-м исследовании III фазы EVOLVE продолжительностью 24 нед. принимали участие пациенты-гомозиготы по F508del варианту. Увеличение  $ОФВ_1$  составило 4,0 % по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). В исследовании EXPAND продолжительностью 8 нед. принимали участие пациенты с мутацией F508del и другой мутацией с остаточной функцией CFTR (<https://www.symdekohcp.com/trials>). Таким образом, таргетная терапия в виде модуляторов II поколения разработана для категории больных, гомозиготных по мутации F508del [21, 30].

В Кохрановском обзоре CFTR-модуляторов I поколения [31] проанализированы 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ( $n = 2\,215$ ) продолжительностью до 24 нед. Дополнительные данные по безопасности комбинации модуляторов лумакафтор / ивакафтор из 2 проанализированных исследований включали наблюдение больных ( $n = 1\,029$ ) в течение 96 нед. Оценивалась монотерапия лумакафтором в 7 РКИ ( $n = 317$ ) и комбинированная терапия (лумакафтор / ивакафтор или тезакафтор / ивакафтор) в 6 РКИ ( $n = 1\,898$ ) по сравнению с плацебо. В 12 РКИ включены индивидуумы, гомозиготные по F508del, в 1 исследование – с 1 генетическим вариантом F508del и 2-й мутацией с остаточной функцией.

Сделаны следующие выводы:

- комбинированная терапия (лумакафтор / ивакафтор и тезакафтор / ивакафтор) приводит к одинаковым небольшим улучшениям клинических результатов при МВ (доказательства среднего качества) в виде улучшения качества жизни, повышения дыхательной функции и снижения частоты обострений болезни легких;
- комбинация лумакафтор / ивакафтор ассоциируется с нежелательными побочными реакциями

ми (НПР) в виде увеличения кратковременных респираторных симптомов и повышения артериального давления (доказательства высокого качества). Эти неблагоприятные эффекты не зарегистрированы для тезакафтора / ивакафтора в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы. Показан лучший профиль безопасности тезакафтора / ивакафтора, однако данные по детям моложе 12 лет отсутствуют. Тезакафтор / ивакафтор применяется при МВ в случае прекращения приема лумакафтора / ивакафтора из-за респираторных побочных эффектов [32];

- среди НПР, наблюдаемых в группе пациентов, принимавших тезакафтор / ивакафтор, большинство считалось не связанными с лечением, ни одна из них не была серьезной или приводила к прерыванию или прекращению лечения. Профиль респираторной безопасности тезакафтора / ивакафтора, наблюдаемый в группе пациентов с МВ с переносимостью лумакафтора / ивакафтора, согласуется с таковым, наблюдавшимся в предыдущих клинических исследованиях тезакафтора / ивакафтора у пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del.

В одном из последних исследований оценивалась эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетика комбинации тезакафтора / ивакафтора у лиц старше 12 лет, гетерозиготных по мутации F508del в компаунде с мутацией, при которой не продуцируется белок CFTR или белок не реагирует на тезакафтор / ивакафтор *in vitro* [33]. При этом при терапии тезакафтором / ивакафтором наиболее клинически значимой положительной динамики у участников с данными генотипами не показано, но в целом отмечены безопасность и хорошая переносимость, что соответствовало профилю безопасности, установленному ранее.

## Модуляторы CFTR II поколения

Препараты I поколения могут помочь людям с 2 мутациями F508del, или около 50 % больных МВ. Поскольку почти 90 % больных МВ имеют 1 или 2 мутации F508del, модуляторы следующего поколения могут использоваться значительно большим числом пациентов с МВ. Первым модулятором II поколения стала тройная комбинация модуляторов – Трикафта (Trikafta) (элексакафтор(VX-445)/елексакафтор/ивакафтор/ивакафтор/тезакафтор/тезакафтор) для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с мутациями, встречающимися в 90 % случаев. При появлении нового корректора элексакафтора (VX-445) значительно повысилась эффективность терапии и улучшился профиль безопасности [34].

По результатам исследования III фазы (<https://www.trikafta.com/study-information>) показано увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 13,8 % от исходного уровня на 4-й неделе терапии при генотипе F508del/1 мутация с минимальной функциональной активностью CFTR-канала по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). При этом через 24 нед. число обострений со стороны легких умень-

шилось на 63 % в группе пациентов, принимающих препарат Трикафта по сравнению с группой плацебо. Через 4 нед. зарегистрировано значительное (на 41,2 ммоль / л) снижение уровня хлоридов пота по сравнению с плацебо и на протяжении всего исследования уровень оставался сниженным; через 24 нед. снижение составило в среднем 41,8 ммоль / л по сравнению с плацебо. Отмечено значительное увеличение индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 1 кг / м<sup>2</sup>.

При применении комбинации элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор лицами с генотипом F508del/F508del, ранее получавшими тезакафтор и ивакафтор, также продемонстрировано увеличение ОФВ<sub>1</sub> на 10,0 % от исходного уровня на 4-й неделе по сравнению с контрольной группой плацебо ( $p < 0,0001$ ). При этом профиль безопасности тройной комбинации с VX-445 содержал значительно меньше НПР, особенно со стороны дыхательного тракта.

## Внелегочные эффекты модуляторов CFTR

Внелегочные эффекты модуляторов CFTR привлекают внимание исследователей в связи с полиорганностью поражения при МВ. Обсуждаются внелегочные эффекты ивакафтора на уровень эластазы-1 у больных с генотипом G551D/F508del и исчезновение хронической панкреатической недостаточности в единичных клинических случаях [35, 36].

До применения модуляторной терапии экзокринная недостаточность поджелудочной железы при МВ считалась необратимой. Улучшение экзокринной функции поджелудочной железы при терапии ивакафтором зарегистрировано в открытых исследованиях у пациентов в возрасте 1–5 лет [37]. Механизм терапии ивакафтором экзокринной функции поджелудочной железы неясен. Хотя влияние ивакафтора на функцию поджелудочной железы может быть более значительным у детей младшего возраста, накапливаются доказательства того, что у детей старшего возраста возможно восстановление функции при длительной терапии.

Изучение влияния лечения лумакафтором / ивакафтором на нарушения углеводного обмена в виде нарушения теста толерантности к глюкозе у пациентов ( $n = 40$ ), гомозиготных по мутации F508del, проведено в течение 1 года [38]. По результатам исследования отмечена переносимость глюкозы у 78 % пациентов, диабет в начале исследования – у 22 %. После терапии в течение 1 года у 50 % пациентов установлена нормальная толерантность к глюкозе, у 40 % – переносимость глюкозы, у 10 % – диабет ( $p < 0,001$ ). Однако для всесторонней оценки модуляторов трансмембранного регулятора проводимости необходимы более масштабные исследования.

В систематическом обзоре литературы изучены антропометрические показатели (рост, масса тела и ИМТ, кг / м<sup>2</sup>) при терапии CFTR-модуляторами [39]. Проведен поиск РКИ, посвященных изучению влияния модуляции CFTR на антропометрические параметры и параметры состава тела, опубликованных в рецензируемых журналах с января

2002 г. по май 2018 г. по базам данных *Medline (Ovid)*, *Embase* и *CINAHL (EBSCO)*. Значительное увеличение массы тела при терапии ивакафтором отмечено у детей и взрослых по крайней мере с 1 копией мутации G551D. У взрослых с по крайней мере 1 копией генетического варианта R117H влияние ивакафтора на ИМТ было незначительным. Эффекты на ИМТ различались у взрослых с мутациями II класса, принимающих ивакафтор с лумакафтором. Не отмечено значительного изменения ИМТ у детей, гомозиготных по F508del, которые принимали ивакафтор с тезакафтором. Комбинация элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор повышала ИМТ и массу тела у лиц в возрасте 12 лет и старше, гетеро- или гомозиготными по мутации F508del. Сделан вывод о том, что влияние модуляции терапии CFTR на антропометрические параметры зависит от мутации и типа используемой терапии. Для того чтобы понять долгосрочное клиническое влияние этих препаратов на статус питания, включая состав тела и роль рациона, необходимы дополнительные исследования.

Положительное влияние лумакафтора / ивакафтора на ИМТ отмечено во всех группах пациентов, независимо от исходного состояния функции легких [39].

### Новые разработки модуляторов II поколения

Исследования в области этиопатогенетической фармакотерапии МВ продолжают (<http://investors.vrtx.com>; <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker/>). Перспективными считаются комбинированные препараты — только потенциаторы, потенциатор + корректор, потенциатор + 2 корректора, потенциатор + корректор + усилитель, потенциатор + корректор + усилитель + стабилизатор.

В настоящее время II фазу клинических исследований проходят 6 препаратов (см. таблицу). Представляет интерес разработка фирмы *Vertex Pharmaceuticals* — VX-561 как измененная форма потенциатора ивакафтора (*Kalydeco*). VX-561, или дейтерированный ивакафтор, может быть более стабильным в организме, чем обычный ивакафтор, что позволит принимать его 1 раз в день. Исследования новых молекул фирмы *Vertex Pharmaceuticals*, таких как VX-121, которая является корректором CFTR, продолжают. Проводится исследование комбинированной терапии VX-121 в сочетании с другим корректором CFTR — тезакафтором и потенциатором CFTR VX-561.

Разработки компании *Proteostasis Therapeutics* также находятся на II фазе клинических исследований. Это исследование новой комбинированной терапии, объединяющей три модулятора CFTR — PTI-428 + PTI-801 + PTI-808. PTI-801 — это корректор, PTI-808 является потенциатором, и как только белок CFTR достигает поверхности клетки, он облегчает открытие хлорного канала, позволяя хлориду и натрию (соли) проникать в клетку и выходить из нее. Представляет интерес новый тип модулятора, называемый усилителем, — PTI-428. Усилители (амплификаторы) увеличивают количество белка CFTR в клетке, что дает

больше возможностей для работы корректора и потенциатора [40].

Новый тип потенциатора — ABBV-3067 — также разработан компанией *Abbvie*. Исследование II фазы корректора ABBV-2222 (ранее — GLPG2222) завершены ранее планируемого срока. В исследовании II фазы, которое продолжается в настоящее время, планируется оценить эффективность и безопасность ABBV-3067 в сочетании с корректором CFTR ABBV-2222 [41].

### Персонализированная терапия пациентов с муковисцидозом и редкими генетическими вариантами гена CFTR

Благодаря современным методам молекулярной диагностики МВ выявляется большое число ранее неизвестных и редких мутаций. Пациенты с чрезвычайно редкими мутациями гена *CFTR* никогда не смогут получить доступ к таргетному лечению. В связи с этим Европейским сообществом создана медицинская информационная технология лечения МВ. В ее основе лежит следующий подход: стволовые клетки из кишечника пациентов будут выращены в «мини-кишке» (органоидах) с помощью технологии *Hubrecht Organoid Technology*. Органоиды будут использоваться для подбора препаратов пациентам с МВ в лабораториях Нидерландов (Утрехт), Бельгии (Левен) и Португалии (Лиссабон) [42–45].

Целью данной технологии является разработка персонализированных методов лечения пациентов с необычными генетическими мутациями в Европе (<https://www.hitcf.org/>). Этот проект получил финансирование от исследовательской и инновационной программы *Horizon 2020* Европейского Союза. Как только концепция будет доказана, методология может распространяться на всех пациентов с МВ и другими редкими генетическими заболеваниями, так что НИТ-CF будет влиять на все орфаные болезни.

Основная задача персонализированной терапии при МВ состоит в том, чтобы адаптировать схемы лечения для людей в зависимости от того, насколько хорошо они реагируют на лекарства в лабораторных условиях. Клиническое испытание должно продемонстрировать, что ответ *ex vivo* является прогностическим фактором клинической эффективности известных или вновь разработанных модуляторов у людей с МВ.

Новые химические молекулы-кандидаты для лечения МВ будут проверены на этих органоидах, чтобы оценить их эффективность у пациентов с редкими мутациями. На основании эффектов на органоидах отобранным пациентам будет предложено участвовать в клинических испытаниях лекарственных средств (организованных в одном из 43 центров по лечению муковисцидоза сети клинических испытаний ЕСФС при содействии *Julius Clinical*) для оценки реального клинического эффекта этих соединений.

С апреля 2018 до марта 2020 г. ректальные биоптаты планировалось собрать у 502 пациентов с МВ и отправить в Утрехт. Органоиды будут тестироваться в 4 лабораториях — HUB (Левен, Бельгия), Утрехта (Нидерланды) и Лиссабон (Португалия). Исходя

из генотипа донора, соединения фирм-разработчиков CFTR-модуляторов тестируются на органоидах в 2020–2021 гг. Исследования с молекулами *Proteostasis Therapeutics, Inc.* (PTI) завершены летом 2020 г., а *Eloxx Pharmaceuticals* – зимой 2020 и 2021 гг. Клинические испытания кандидатов в лекарства начались осенью 2020 г. Двойной слепой плацебо-контролируемый протокол в настоящее время находится на рассмотрении.

НП-СФ стремится обеспечить доступ к лекарственным средствам для каждой группы больных с редкими мутациями. В целом эта программа направлена на то, чтобы проложить путь для регуляторных разрешений, чтобы пациенты с редкими мутациями могли также получить доступ к CFTR-модуляторам.

В результате работы программы уже были изменены инструкции к препаратам. При регистрации все модуляторы в показаниях к назначению имели один или ограниченное число генетических вариантов. В настоящее время применение препарата Трикафта одобрено для 177 дополнительных мутаций (ранее – для людей с хотя бы 1 мутацией F508del), Симдеко одобрен для 154 мутаций; Калидеко – для 97 мутаций (<https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-approvals-trikafta-elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>)

### Особенности разработки таргетной терапии для генетических вариантов I класса

Тип мутаций, называемых нонсенс-мутациями (образование преждевременного кодона терминации в результате замены азотистого основания ДНК) также приводит к сокращению количества CFTR-белка на поверхности клеточной мембраны. Для пациентов с нонсенс-мутациями (мутации I класса) требуются вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка (см. таблицу). Среди больных МВ нонсенс-мутации встречаются в 10 % случаев [15]. Аминогликозидные антибактериальные препараты были первыми, которые продемонстрировали *in vitro* восстановление продукции белка CFTR. Показано достоверное улучшение базальной разности потенциалов и секреции хлоридов в сравнении с группой плацебо при назальной инстиляции гентамицина [46]. Однако этот результат был строго специфичен у больных с мутациями I класса.

Первым кандидатом для терапии пациентов с мутациями I класса явилась молекула РТС124 (Аталурен), способствующая считыванию преждевременных стоп-кодонов в CFTR РНК [19–21], однако в III фазе клинических исследований ранее полученные результаты не подтвердились.

Для самой сложной группы пациентов с мутациями I класса продолжаются 2 исследования на доклинической стадии (<https://www.cff.org/Trials/pipeline>) и 1 – на II фазе клинических испытаний. Компанией *Eloxx Pharmaceuticals* разработано соединение ELX-02, предназначенное для восстановления функции CFTR у людей с МВ с нонсенс-мутациями (также известные как х- или стоп-мутации) в гене *CFTR*, которые

приводят к преждевременной остановке продукции белка CFTR. ELX-02 предназначен для того чтобы клетки эпителия дыхательного тракта могли перекрыть сигналы преждевременной остановки трансляции и вырабатывать полнофункциональный белок CFTR. Соединение предназначено для лиц с МВ, у которых есть хотя бы 1 копия мутации G542X.

### Заключение

Понимание молекулярного механизма развития МВ при различных генетических вариантах гена *CFTR* позволяет на сегодня достичь определенных результатов в реализации технологий, способствующих восстановлению функции дефектного белка CFTR не только в эксперименте, но и в клинической практике.

Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR – корректоров и потенциаторов. Бурное развитие современных терапевтических стратегий вселяет надежды на возможность дальнейшего улучшения клинического статуса и выживаемости пациентов с МВ.

### Литература / References

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 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390. / Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V. et al. [Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
2. Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebek A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 2039–2046. DOI: 10.1172/JCI25470.
3. Kogan I., Ramjeesingh M., Li C. et al. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux. *EMBO J.* 2003; 22 (9): 1981–1989. DOI: 10.1093/emboj/cdg194.
4. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002. / Ivashchenko T.E., Baranov V.S. [Biochemical and molecular genetic foundations of the pathogenesis of cystic fibrosis]. St. Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
5. Гуськова А.А., Скоблов М.Ю., Баранова А.В. Жизнь и смерть белка CFTR. *Медицинская генети-*

- ка. 2007; 6 (2): 3–9. / Gus'kova A.A., Skoblov M.Yu., Baranova A.V. [The life and death of the CFTR protein]. *Meditsinskaya genetika*. 2007; 6 (2): 3–9 (in Russian).
6. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
  7. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
  8. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med.* 2012 10, 88. DOI: 10.1186/1741-7015-10-88.
  9. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; 7 (Suppl. 1): 166–169. DOI: 10.1016/j.prrv.2006.04.213.
  10. 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): 839–849. DOI: 10.1007/s00431-008-0693-2.
  11. Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J. Internal. Med.* 2015; 277 (2): 155–166. DOI: 10.1111/joim.12314.
  12. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
  13. Fajac I., Wainwright C.E. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Press. Med.* 2017; 46 (6, Pt 2): e165–175. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.
  14. Rowe S.M., Miller S., Sorscher E.J. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (19): 1992–2001. DOI: 10.1056/NEJMra043184.
  15. Kuk K., Taylor-Cousar J.L. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (6): 313–326. DOI: 10.1177/1753465815601934.
  16. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. 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): 18825–18830. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
  17. Ramsey B.W., Davies J., McElvaney N.G. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (18): 1663–1672. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185.
  18. Flume P.A., Liou T.G., Borowitz D.S. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012; 142 (3): 718–724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
  19. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. 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): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
  20. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5: 192. DOI: 10.1038/scibx.2012.192.
  21. ClinicalTrials.gov. Study of VX-809 alone and in combination with VX-770 in cystic fibrosis (CF) patients homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225211?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=4>
  22. ClinicalTrials.gov. Study of VX-661 alone and in combination with ivacaftor in subjects homozygous or heterozygous to the f508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01531673?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=2>
  23. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 527–538. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
  24. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
  25. Shaw M., Khan U., Clancy J.P. et al. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: Results from the prospect study. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (6): 931–933. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.05.010.
  26. Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
  27. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (7): 557–567. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
  28. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Clinical response to lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J. Cyst. Fibros.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 23]. S1569-1993(20)30752-9. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.06.012.
  29. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
  30. Clancy J.P., Cotton C.U., Donaldson S.H. et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 22–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.004.
  31. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* Intervention Version published: 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
  32. Schwarz C., Sutharsan S., Epaud R. et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J. Cyst. Fibros.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 23]. S1569-1993(20)30730-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.06.001.
  33. Munck A., Kerem E., Ellemunter H. et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for

- minimal function CFTR mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (6): 962–968. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.015.
34. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
35. Mainz J.G., Arnold C., Hentschel J., Tabori H. Effects of ivacaftor in three pediatric siblings with cystic fibrosis carrying the mutations G551D and F508del. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (4): 232–234. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.09.013.
36. Megalaa R., Gopalareddy V., Champion E., Goral-ski J.L. Time for a gut check: Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (8): e16–18. DOI: 10.1002/ppul.24353.
37. Nichols A.L., Davies J.C., Jones D., Carr S.B. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 35: 99–102. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.04.003.
38. Misgault B., Chatron E., Reynaud Q. et al. Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (5): 712–716. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002.
39. Bailey J., Rozga M., McDonald C.M. et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 09]. S2212–2672(20)30301–4. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.014.
40. Giuliano K.A., Wachi S., Drew L. et al. Use of a high-throughput phenotypic screening strategy to identify amplifiers, a novel pharmacological class of small molecules that exhibit functional synergy with potentiators and correctors. *SLAS Discov.* 2018; 23 (2): 111–121. DOI: 10.1177/2472555217729790.
41. Li H., Valkenier H., Thorne A.G. et al. Anion carriers as potential treatments for cystic fibrosis: transport in cystic fibrosis cells, and additivity to channel-targeting drugs. *Chemical Sci.* 2019; 10 (42): 9663–9672. DOI: 10.1039/C9SC04242C.
42. Dekkers J.F., Wiegerinck C.L., de Jonge H.R. et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 939–945. DOI: 10.1038/nm.3201.
43. Beekman J.M. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (Suppl. 44): S23–34. DOI: 10.1002/ppul.23553.
44. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
45. Boj S.F., Vonk A.M., Stata M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: An in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
46. Wilschanski M., Yahav Y., Yaakov Y. et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (15): 1433–1441. DOI: 10.1056/NEJMoa022170.

Поступила: 29.01.21

Принята к печати: 17.02.21

Received: January 29, 2021

Accepted for publication: February 17, 2021

#### Информация об авторах / Author Information

**Куцев Сергей Иванович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Sergey I. Kutsev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Ижевская Вера Леонидовна** – д. м. н., заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-15-34; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>)

**Vera L. Izhevskaya**, Doctor of Medicine, Deputy Director for Science, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-15-34; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>)

**Кондратьева Елена Ивановна** – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

#### Участие авторов

**Куцев С.И.** – научное руководство, редактирование текста рукописи  
**Ижевская В.Л.** – научное руководство, обсуждение, редактирование текста рукописи  
**Кондратьева Е.И.** – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение

#### Authors Contribution

**Sergey I. Kutsev** – scientific guidance, text manuscript editing  
**Vera L. Izhevskaya** – scientific guidance, discussion, text manuscript editing  
**Elena I. Kondratyeva** – writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, discussion