

IV CONGRESO ARGENTINO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

## TRATAMIENTO PERSONALIZADO EN FIBROSIS QUISTICA.



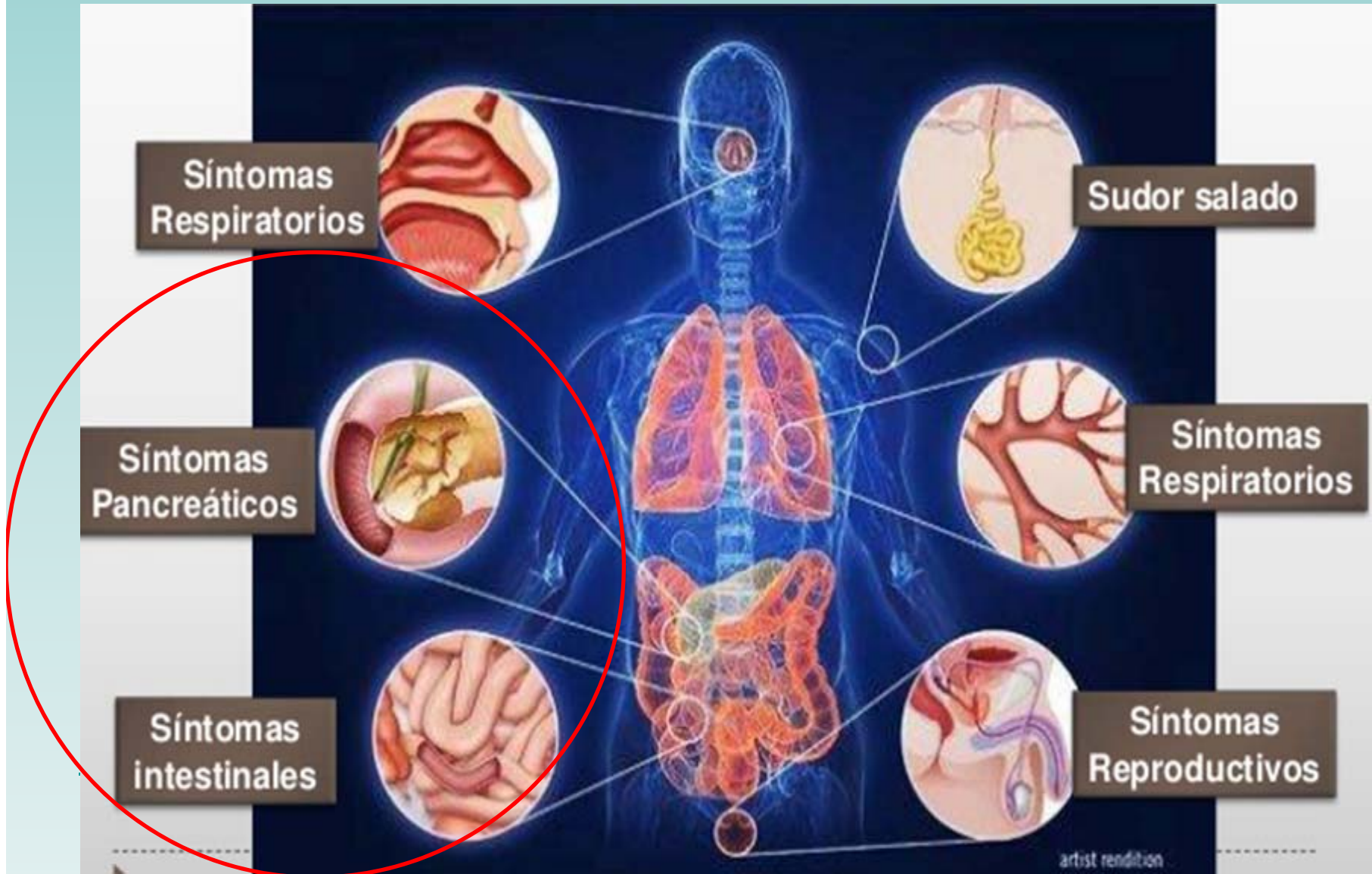
*Dra Verónica Petri.*

*Médica. Pediatra. Especialista en  
Gastroenterología.*

*Hospital de Niños Santísima Trinidad de  
Córdoba.*

*Abril, 2017.*

# FIBROSIS QUISTICA. ASPECTOS GASTROINTESTINALES



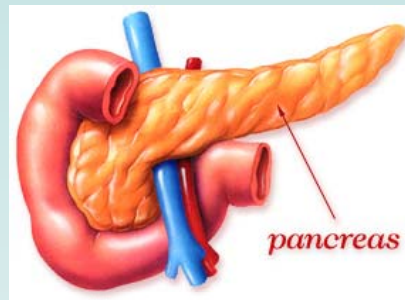
# FIBROSIS QUISTICA (FQ).



- FQ es la enfermedad genética (AR) más frecuente en raza blanca. Incidencia en Argentina: aprox. 1/7.200 RN (portadores 1/40)
  - Gen afectado Cromosoma 7.
    - Mutación más frecuente: delta F 508. (CFTR)
  - En el tracto gastrointestinal el gen CFTR se expresa en
    - Células del epitelio de los conductos pancreáticos
    - Células de las vellosidades y criptas del intestino,
    - Membrana apical de los colangiocitos
-

# FIBROSIS QUISTICA. Insuficiencia Pancreática

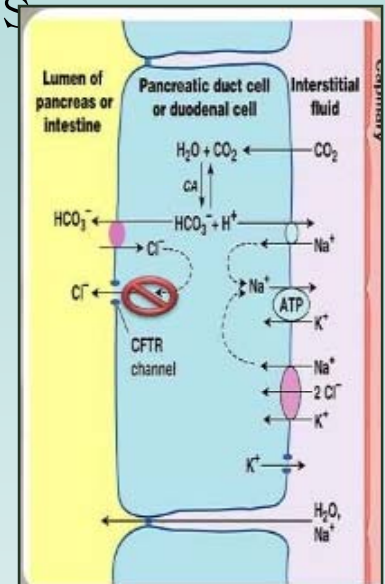
- El 85% FQ: Insuficiencia pancreática (requieren suplementos orales de enzimas.)
- El 25% FQ: Suficiencia pancreática, el diagnóstico en edades mayores, mejor función pulmonar y mejor sobrevida.
- Para desarrollar Insuficiencia Pancreática es necesario afectación de más del 95% de los Acinos Pancreáticos.



# FISIOPATOGENIA.

## Alteraciones del CFTR en intestino.

- Anomalia en transporte de iones
- Impermeabilidad al cloro que deshidrata la capa de moco que recubre la luz intestinal
- Espesamiento de las secreciones intestinales
- Alteración de la digestión de los alimentos
- Alteración de la absorción y excreción de ácidos grasos esenciales
- Mala absorción de sales biliares en ileon terminal



# FISIOPATOGENIA. Compromiso intestinal

Hipersecreción  
gástrica

Motilidad intestinal  
alterada

Composición anómala  
del moco

Sobrecrecimiento  
bacteriano

Múltiple medicación



INFLAMACIÓN  
CRÓNICA

+

AUMENTO DE  
LA  
PERMEABILIDAD  
INTESTINAL

ALTERACIONES  
INTESTINALES Y  
DOLOR  
ABDOMINAL





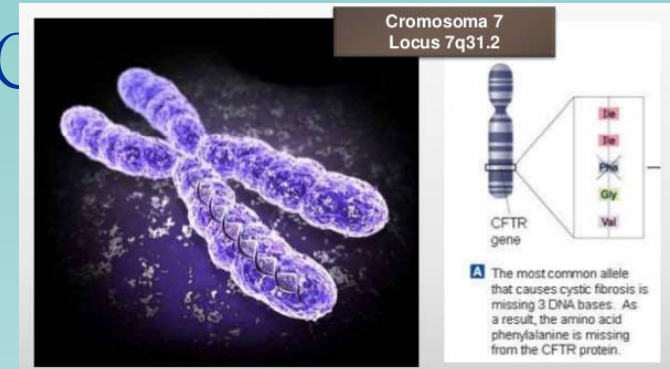
# Tratamiento estandarizado ...

→ Manejo de la insuficiencia pancreática

- Suplemento enzimáticas
- Vitaminas liposolubles
- Suplementos nutricionales, etc

A partir de los avances en estudios genéticos surgen posibilidades de tratamientos orientados a corregir el defecto básico de la enfermedad

# FIBROSIS QUISTICA. GENETICA



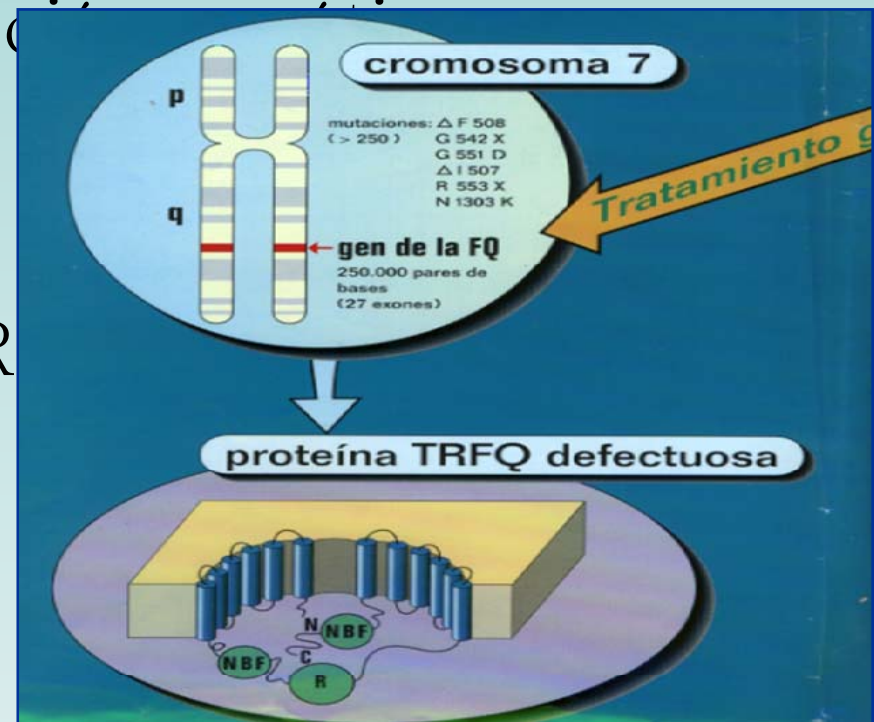
- ❑ La consecuencia fenotípica de una determinada mutación o genotipo de CFTR es variable de un enfermo a otro debido a genes modificadores y factores ambientales.
- La identificación de estas variantes genéticas que influyen en variabilidad clínica es clave para proporcionar **TRATAMIENTO PERSONALIZADO**



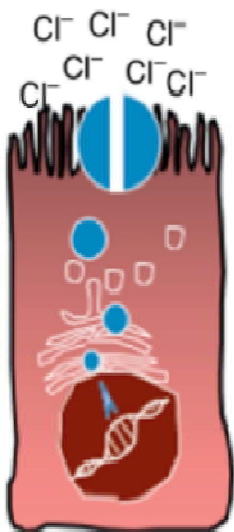
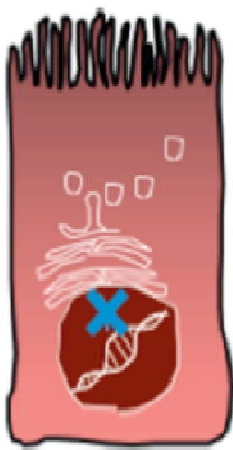
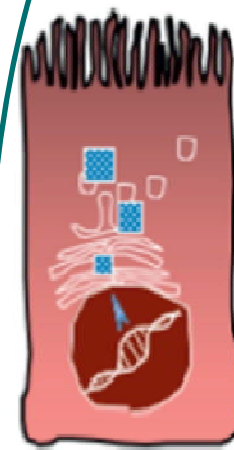
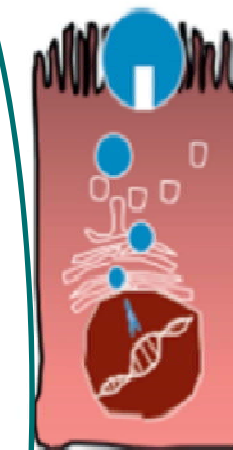
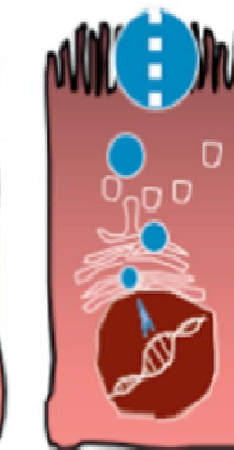
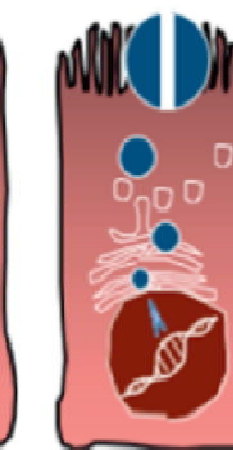
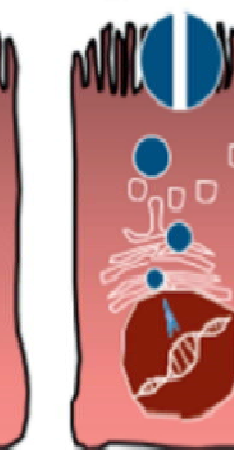
# TRATAMIENTO PERSONALIZADO...

Medicina Personalizada: se refiere en la posibilidad de poder aplicar pruebas diagnósticas y tratamiento concreto a cada paciente basándose en su información genética.

- Terapia génica
- Moduladores del CFTR
  - Potenciadores
  - Correctores



# Clases de Mutaciones (CFTR)

	Clase de mutación						
	Normal	I	II	III	IV	V	VI
							
Defecto molecular		No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional		No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones		Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

# Distribución de mutaciones identificadas en población Argentina (ReNaF)

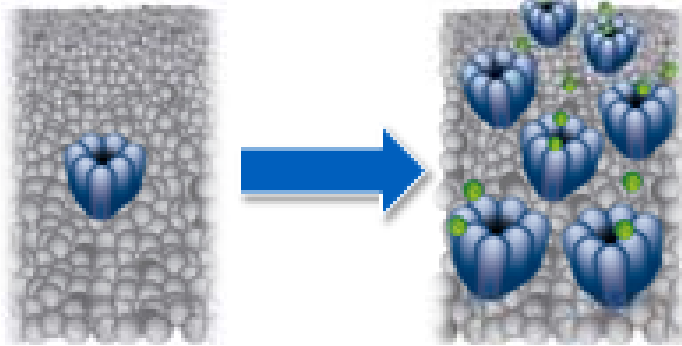
Tabla: Distribución de alelos ( n= 931 )

Mutación CFTR	cDNA	n	%
F508del	c.1521_1523delCTT	680	73
G542X	c.1624G>T	90	9,7
N1303K	c.3909C.G	29	3,1
R334W	c.1000C>T	21	2,2
G85E	c.254G.A	19	2
W1282X	c.3846G.A	12	1,2
3849+10kbC->T	c.3717+12191C>T	11	1,1
2789+5G->A	c.2657+5G>A	10	1
R1162X	c.3484C>T	10	1
I507del	c.1519_1521delATC	10	1
1717-1G->A	c.1585-1G>A	9	0,9
2183AA->G		9	0,9
711+1G>T		8	0,8
621+1G->T	c.489+1G>T	4	0,4
1898+1G->A	c.1766+1G>A	3	0,3
R553X	c.1657C>T	3	0,3
1811+1.6kbA->G		2	0,2
3659delC	c.3528delC	1	0,1

Homocigotos  
[delta]F508  
44,1%  
G542X  
0.38%

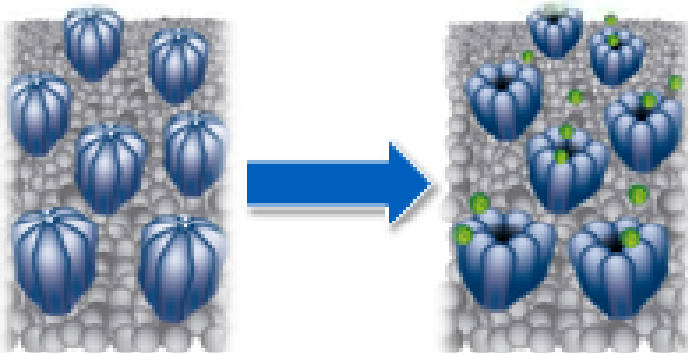
# TRATAMIENTO PERSONALIZADO

## Therapeutic Rationale: To Increase the Quantity and Function of CFTR at the Cell Surface



### CFTR Correctors

Facilitate increased chloride transport by increasing the quantity of CFTR delivered to the cell surface



### CFTR Potentiators

Facilitate increased chloride transport by potentiating the channel-open probability (or gating) of the CFTR protein at the cell surface

---

# POTENCIADOR: Ivacaftor

- Indicado para mutaciones clase III (G551D)
  - Precaución o ajustar dosis:
    - Compromiso renal (clearance  $<30\text{ml/min}$ )
    - Compromiso hepático
    - Inhibidores del CYP 3A
-

# Ivacaftor Initial Registration Study Programme

**Phase 3** study in subjects with CF aged  $\geq 12$  with a *G551D* mutation<sup>1</sup>

Study Title: **STRIVE**

Aged  $\geq 12$ , *G551D*

VX08-770-102



**Phase 3** study in subjects with CF aged 6–11 with a *G551D* mutation<sup>2</sup>

Study Title: **ENVISION**

Aged 6–11, *G551D*

VX08-770-103



**Phase 2** study in subjects with CF aged  $\geq 12$  homozygous for the *F508del* mutation<sup>3</sup>

Study Title: **DISCOVER**

Aged  $\geq 12$ , homozygous *F508del*

VX08-770-104



**Open-label extension study** of the **Phase 3 STRIVE and ENVISION studies**<sup>4</sup>

Study Title: **PERSIST**

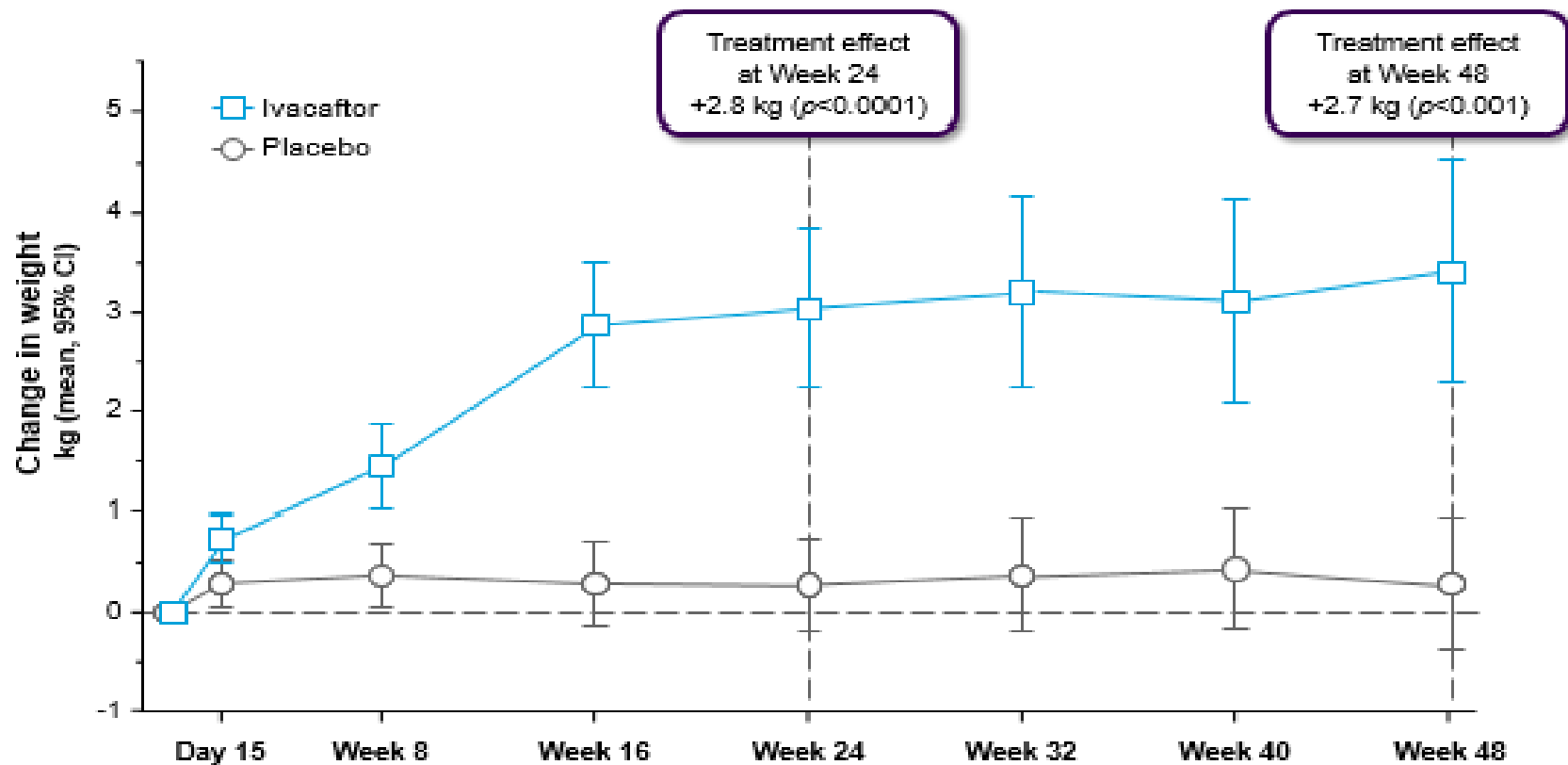
Aged 6–11 and  $\geq 12$ , *G551D*

VX08-770-105



# IVACAFTOR. RESULTADOS

## Absolute Change from Baseline in Weight



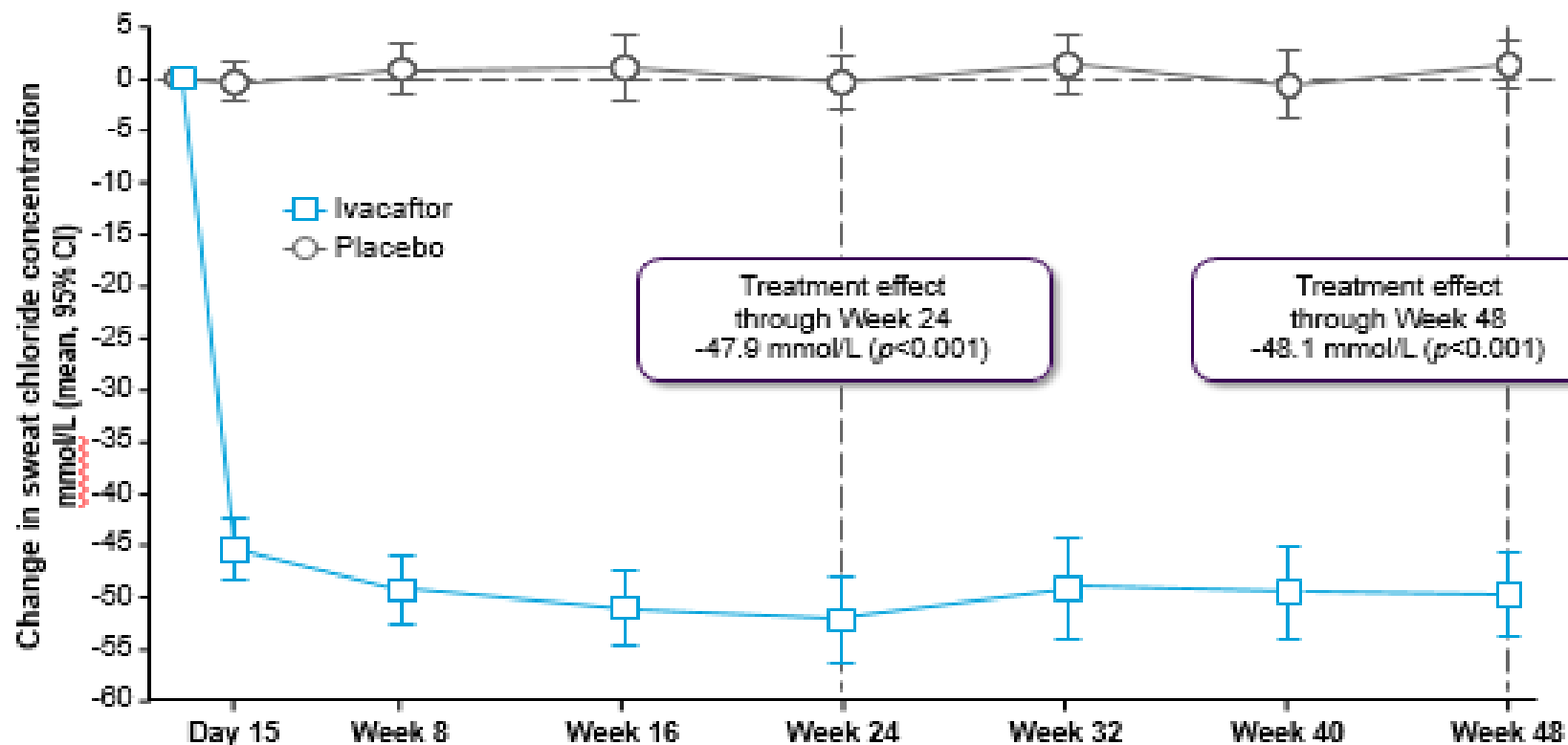
Change from baseline in weight was analysed using a linear mixed effect model. Values and 95% CIs (indicated by I bars) are unadjusted  
Ramsey BW et al. N Engl J Med 2011;365:1663-72 (plus Supplementary Appendix)





# IVACAFTOR. RESULTADOS

## Change from Baseline in Sweat Chloride Concentration



Values and 95% CIs (indicated by I bars) are unadjusted and the first data points represent baseline data  
Ramsey BW et al. N Engl J Med 2011;365:1663-72



# IVACAFTOR. Resultados

- Ivacaftor se asoció a una mejoría rápida y sostenida de la función pulmonar dentro de las 24-48 semanas Vs placebo
- Redujo el riesgo de exacerbaciones pulmonares y otros síntomas respiratorios entre las 24 y 48 semanas Vs placebo
- Mejoró la ganancia de peso dentro de las 24-48 semanas vs placebo

---

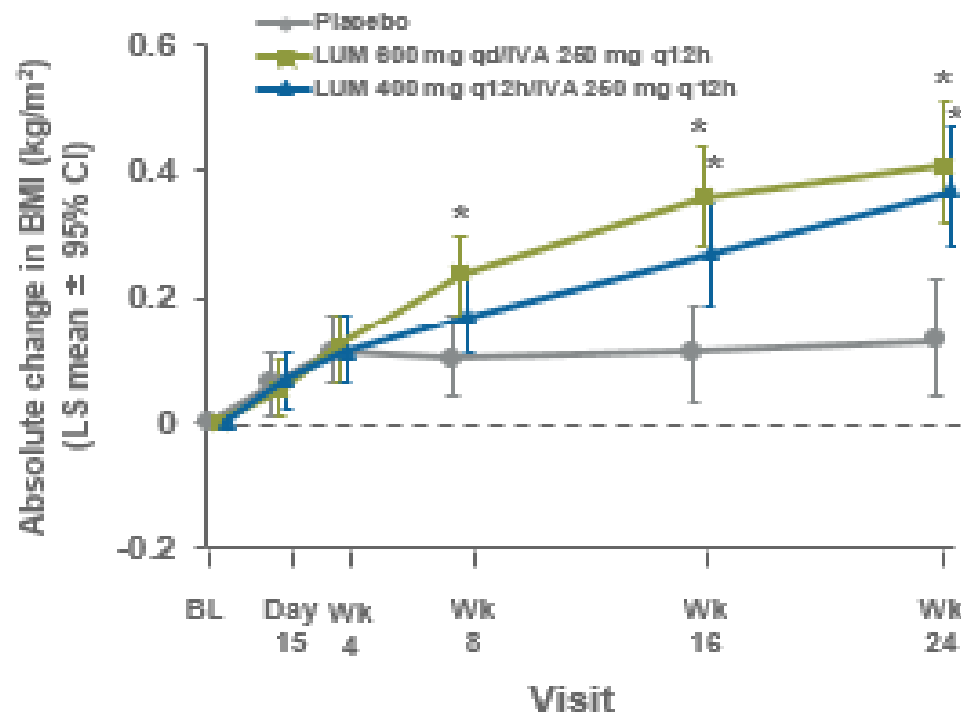
# ASOCIACIÓN:

## Lumacaftor/Ivacaftor

- Mutaciones F508del (homocigota)
  - Lumacaftor (corrector)+Ivacaftor (potenciador)
  - A partir de los 12 años
  - Resultados:
    - Mejora la función pulmonar (VEF1)
    - Aumenta IMC,
    - Disminuye exacerbaciones y síntomas respiratorios a las 24-48 semanas.
-

# ASOCIACIÓN

## BMI: Pooled









Absolute Change from Baseline at Week 24 In BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Treatment Difference (P-value)
LUM 600 mg qd/ IVA 250 mg q12h	0.28 (P<0.001)
LUM 400 mg q12h/ IVA 250 mg q12h	0.24 (P<0.001)

\*P<0.025.

Witalis et al. *Diabetes Care*. 2015;38(3):320-31.

# Tratamiento según la mutación

	W1282X, R553X, G542X	
	F508del, N1303K	Correctores - Potenciadores
	G551D, G551S, G1349D	Potenciadores
	R117H, R334W, R347P	Potenciadores
	2789+5G→A, A455E	Correctores – AON
	N287Y, 4326delTC, 4279insA	Estabilizadores /Retenedores

# CONCLUSIONES

- Hay nuevas moléculas con potencial terapéutico en FQ que cambian el paradigma clásico del tratamiento.
- En el caso de F508 es necesario investigar información sobre el contexto propio de la proteína, de posibles genes modificadores y del ambiente del paciente
- Los conocimientos en la estructura y función de CFTR permitirán optimizar y mejorar la indicación de compuestos potenciadores y correctores hacia una terapéutica cada vez más personalizada



Baby Bear Suit, Hat and Booties Set from Anne Geddes Baby

**MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION**