

# CFTR-mutatieklassen

## informatie voor patiënten

### Wat zijn mutatieklassen?

Mucoviscidose wordt veroorzaakt door mutaties (of fouten in de code) in het CFTR-gen. Dit gen wordt 'vertaald' in het CFTR-eiwit, dat een kanaal vormt in de celmembraan van de epitheelcellen, waar chloor door getransporteerd wordt. Wanneer het chloorkanaal niet of onvoldoende functioneert door mutaties in het CFTR-gen, raken de slijmvliezen uitgedroogd en ontstaat een klinisch beeld van mucoviscidose.

Er zijn meer dan 2.000 'varianten' beschreven in het CFTR-gen. Deze genafwijkingen kunnen in groepen of klassen onderverdeeld worden. Afhankelijk van het type mutatie is er een ander effect op de aanmaak en functie van het chloorkanaal. Deze onderverdeling in klassen is belangrijk, omdat het wetenschappelijk onderzoek naar een betere behandeling van de ziekte zich de laatste jaren toespitst op een specifieke behandeling per klasse.

Patiënten met mucoviscidose hebben altijd twee mutaties in het CFTR-gen, één overgeërfd van de moeder en één van de vader. Dit kunnen twee dezelfde mutaties zijn (homozygoot) of twee verschillende mutaties (heterozygoot).

### Welke soorten CFTR-mutatieklassen zijn er?

In de figuur wordt een overzicht gegeven van de verschillende CFTR-mutatieklassen. Bij een gezonde persoon (zonder mutatie in het CFTR-gen) wordt het CFTR-gen (de genetische code) overgeschreven naar een mRNA (de boodschapper), dat op zijn beurt vertaald wordt in het correct gevormde eiwit. Dit eiwit wordt op de juiste manier geplooid tot een 3D-vorm, die via een aantal controlemechanismen in de cel moet passeren om tot in de celwand te komen. Het kanaal opent en laat chloor (Cl) door van binnen de cel naar het celoppervlak.

Bij **klasse I-mutaties** wordt de overschrijving naar de boodschapper mRNA vroegtijdig gestopt omdat de mutatie een 'stopsignaal' op een verkeerde plaats induceert. Met een te kort mRNA wordt geen volledige eiwitketen gevormd en dus ook geen chloorkanaal. Deze mutaties worden ook 'stopcodon mutaties' genoemd en behoren tot de minimale functiemutaties (MF). Hierbij is er weinig of geen CFTR-functie aanwezig.

Bij **klasse 2-mutaties** wordt een volledige eiwitketen aangemaakt, maar met één fout component. Hierdoor wordt het eiwit abnormaal geplooid. Het controlesysteem in onze cellen breekt dit verkeerd geplooid eiwit grotendeels af. Het eiwit wordt verwijderd en gerecycleerd. Er is dus (bijna) geen chloorkanaal in de celmembranen. Deze mutatie behoort tot de minimale functiemutaties (MF). De meest frequente CFTR-mutatie, de DF508-mutatie, is een klasse 2-mutatie.

In **klasse 3** vormt zich een volledig eiwit en bereikt dit eiwit ook de celwand, maar het wordt niet geactiveerd waardoor het kanaal niet kan 'openen'. Met andere woorden: het chloorkanaal is aanwezig in de celwand, maar werkt niet. Deze mutaties worden ook 'gating mutaties' genoemd.

Bij **klasse 4** is er een chloorkanaal aanwezig in de celmembranen, maar dit kanaal is slecht doorgankelijk voor chloor. Omdat er bij deze mutatieklasse toch een beperkte chloorstroom door het kanaal aanwezig is, worden deze residuele functiemutaties genoemd. Dit zijn mutaties met een gedeeltelijk behouden CFTR-functie.

Bij **klasse 5** is er te weinig aanmaak van eiwit, meestal door te weinig aanmaak van mRNA. Er zijn normaal werkende chloorkanalen aanwezig in de celmembranen, maar te weinig in aantal. Klasse 5-mutaties zijn ook residuele functiemutaties.

Bij **klasse 6** wordt een chloorkanaal aangemaakt en is dat aanwezig in de celwand, maar het is instabiel waardoor het onvoldoende lang op de celwand aanwezig blijft. Klasse 6-mutaties zijn ook residuele functiemutaties.

Bij **klasse 7** zijn grote stukken van het CFTR-gen afwijkend (extra of te kort). Er wordt helemaal geen mRNA, geen eiwit en dus ook geen chloorkanaal aangemaakt. Deze mutaties zijn dus minimale functiemutaties.

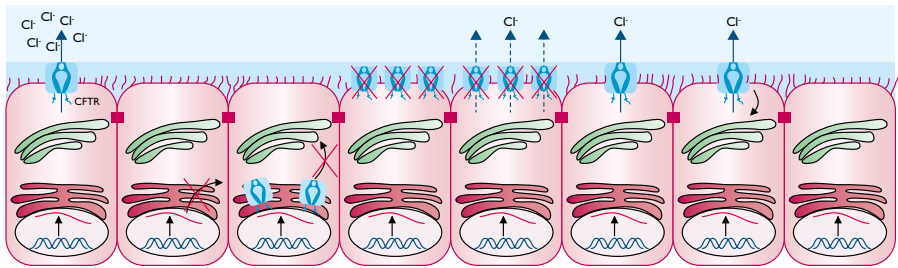
### Minimale functiemutaties

Klasse 1, 2, 3 en 7 veroorzaken meestal het klassieke ziektebeeld van mucoviscidose met ernstige long- en verteringsproblemen.

### Residuele functiemutaties

Bij klasse 4, 5 en 6 is er nog een beetje werkzaam CFTR. Het ziektebeeld is gemiddeld milder, vaak zonder verteringsproblemen en minder longaantasting of sinusproblemen.

Bij heterozygote patiënten wordt de ernst van het ziektebeeld bepaald door de minst ernstige mutatie.



normale situatie:  
geen mucoviscidose

	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4	Klasse 5	Klasse 6	Klasse 7
<b>CFTR-defect</b>	Geen eiwitketen	Geen transport van eiwit naar celwand	Het kanaal kan niet openen	Verminderde doorgankelijkheid van het kanaal	Minder eiwit	Minder stabiel eiwit	Geen mRNA
<b>Voorbeelden van mutaties</b>	G542X W1282X	DF508 N1303K A561E	G551D S549R G1349D	R117H R334W A455E	A455E 3272-26A→G 3849+10kbC→T	c.120del23 rDF508	Dele2,3 (21kb) 1717-1G→A
<b>Corrigerende therapie</b>	Herstellen van de synthese	Herstellen van het transport van eiwit naar celwand	Herstellen van het openen van het kanaal	Herstellen van de werking van het kanaal	Corrigeren van aanmaak eiwit	Stabiliteit bevorderen	Geen herstel mogelijk

Bron: De Boeck K, Annaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016 Aug;4(8):662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27053340

## Hoe kunnen we de werking van het CFTR-eiwit verbeteren?

Dankzij baanbrekend onderzoek, weten we nu dat medicatie de functie van het CFTR-eiwit (chloorkanaal) op verschillende manieren kan verbeteren. Deze medicijnen noemen we modulators, en hun effect is afhankelijk van de mutatieklasse die de fout in het eiwit veroorzaakt.

Momenteel zijn er twee belangrijke groepen modulators:

- **Potentiators:** deze zorgen ervoor dat het chloorkanaal beter opent en dus meer chloor kan transporteren. Hiervoor moet het eiwit natuurlijk in de celwand aanwezig zijn.
- **Correctors:** deze zorgen voor het beter plooiën en een beter transport van het eiwit in aanmaak tot aan de celwand.

## Welke medicatie werkt voor welke mutatie?

**Kalydeco® (ivacaftor):** dit is een potentiator en heeft dus vooral effect op klasse 3-mutaties (gating mutaties). Kalydeco® is op de Belgische markt verkrijgbaar en wordt terugbetaald sinds 2016 voor patiënten met welbepaalde klasse 3-mutaties, vanaf de leeftijd van twee jaar. Een kleine 4 procent van de Belgische mucopatiënten heeft zo'n gating mutatie en komt dus in aanmerking voor Kalydeco®. Met het medicijn verbeteren zowel zweetchloride, longfunctie, kwaliteit van leven, gewicht en heel wat andere parameters.

**Orkambi® (combinatie ivacaftor en lumacaftor):** lumacaftor is een corrector die bij patiënten met twee DF508-mutaties (klasse 2) een beetje CFTR-eiwit tot in de celwand krijgt, waar het nog extra gestimuleerd wordt met ivacaftor. Het effect van Orkambi® is duidelijk minder groot dan dat van Kalydeco®. Ongeveer de helft van de Belgische patiënten is homozygoot voor DF508 en komt in aanmerking voor behandeling met Orkambi®. Sinds 1 april 2021 is er een terugbetaling voorzien van Orkambi® voor kinderen tussen 2 en 11 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie.

**Symkevi® (combinatie ivacaftor en tezacaftor):** qua werking vergelijkbaar met Orkambi® (combinatie van een potentiator en een corrector), maar met minder bijwerkingen. Niet alleen patiënten met twee DF508-mutaties komen in aanmerking voor Symkevi®, maar ook patiënten met één DF508-mutatie samen met bepaalde residuele functiemutaties. Ook dit medicijn heeft een eerder beperkt effect op de klinische uitkomst. Sinds 1 april 2021 is terugbetaling voorzien in België voor patiënten vanaf 12 jaar die homozygoot zijn voor DF508 of één DF508-mutatie hebben in combinatie met een van de twaalf residuele functiemutaties.

**Kaftrio® (combinatie ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor):** elexacaftor is een corrector van de nieuwe generatie. In combinatie met ivacaftor en tezacaftor heeft dit medicijn een heel gunstig effect bij patiënten met minstens één DF508-mutatie, in combinatie met eender welke andere mutatie. Het zou op die manier voor 85 procent van de Belgische patiënten werkzaam kunnen zijn. Onderhandelingen voor terugbetaling van het medicijn in België zijn lopende, voor patiënten van 12 jaar en ouder met minstens één F508del-mutatie. Intussen werden de veiligheid en de werkzaamheid van Kaftrio® ook bij kinderen tussen 6 en 11 jaar aangetoond.

Het gunstig effect van deze CFTR-modulatoren is bewezen en uitgebreid bestudeerd. Dat wil zeggen dat ongeveer 90 procent van de Belgische patiënten met mucoviscidose in aanmerking zou kunnen komen voor een van deze medicijnen zodra deze beschikbaar zijn voor terugbetaling. De enorm hoge kostprijs van deze medicijnen verklaart waarom het proces voor terugbetaling moeizaam verloopt.

Mogelijk werken deze medicijnen ook voor andere mutaties, onderzoek daarnaar is nog lopende. Verder wordt er ook volop onderzoek gedaan naar andere medicijnen die op andere manieren resulteren in een verbetering van de CFTR-functie als chloorkanaal.

