# Ετήσια ανασκόπηση Κυστική Ίνωση

**ΙΩΑΝΝΑ ΛΟΥΚΟΥ**

Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ

Τμήμα Κυστικής Ίνωσης
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

**Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων**

# Thymosin α1 represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis

Luigina Romani[1], Vasilis Oikonomou[1], Silvia Moretti[1], Rossana G Iannitti[1], Maria Cristina D'Adamo[2], Valeria R Villella[3], Marilena Pariano[1], Luigi Sforna[1], Monica Borghi[1], Marina M Bellet[1], Francesca Fallarino[1], Maria Teresa Pallotta[1], Giuseppe Servillo[1], Eleonora Ferrari[3], Paolo Puccetti[1], Guido Kroemer[4–7], Mauro Pessia[1,2], Luigi Maiuri[3,8], Allan L Goldstein[9] & Enrico Garaci[10]

VOLUME 23 | NUMBER 5 | MAY 2017 NATURE MEDICINE

# Thymosin α1 represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis

Luigina Romani[1], Vasilis Oikonomou[1], Silvia Moretti[1], Rossana G Iannitti[1], Maria Cristina D'Adamo[2], Valeria R Villella[3], Marilena Pariano[1], Luigi Sforna[1], Monica Borghi[1], Marina M Bellet[1], Francesca Fallarino[1], Maria Teresa Pallotta[1], Giuseppe Servillo[1], Eleonora Ferrari[3], Paolo Puccetti[1], Guido Kroemer[4–7], Mauro Pessia[1,2], Luigi Maiuri[3,8], Allan L Goldstein[9] & Enrico Garaci[10]

Η Θυμοσίνη α1 είναι πολυπεπτίδιο

- Ανοσοτροποποιητική δράση σε
  - Κακοήθειες
  - Ανοσοανεπάρκειες
  - Ιογενείς λοιμώξεις, όπως AIDS και ηπατίτιδα
- Ενισχύει την ανοσιακή ανοχή στον πνεύμονα

Nature Medicine 2017

# Thymosin α1 represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis

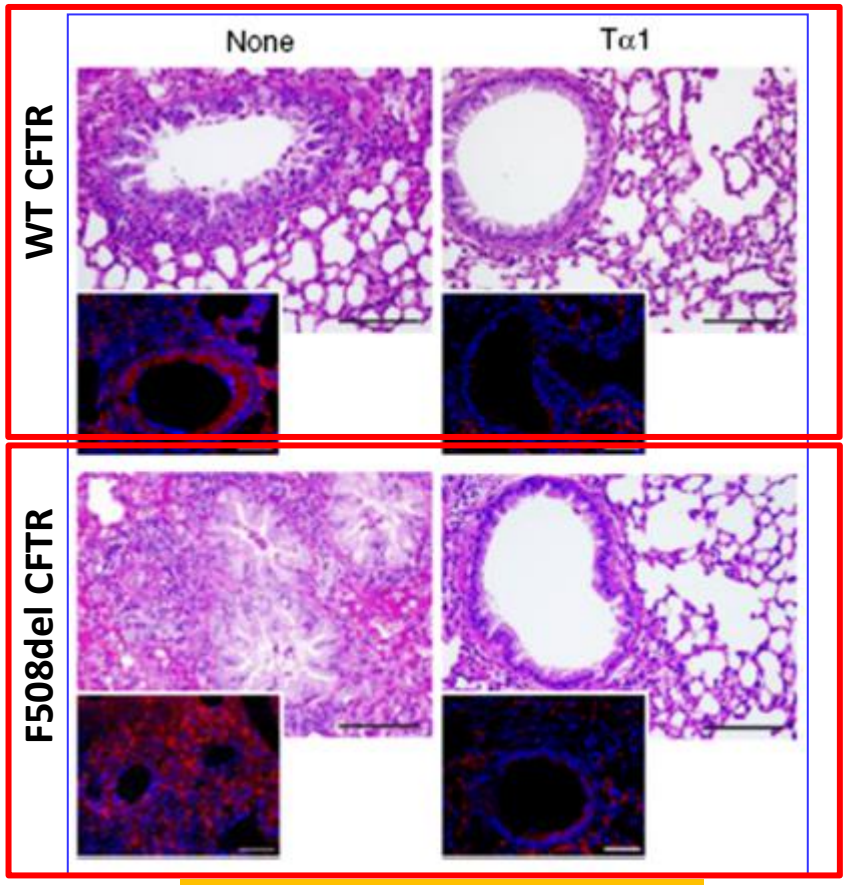
- Ποντίκια μάρτυρες με φυσιολογικό CFTR γονίδιο
- Ποντίκια με KI, ομοζυγώτες F508del
- Πρόκληση ενδοβρογχικής λοίμωξης A. fumigatus
- Χορήγηση Τα1 καθημερινά για 6 ημέρες
  - Πως δρα στη φλεγμονή;

- Κυτταρικές σειρές από ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών ομοζυγωτών F508del
- Επώαση με Τα1 για 24 ώρες στους 37 $^{o}$C
  - Πως δρα στην πρωτεΐνη CFTR ;

Romani L, et al. Nat Med 2017

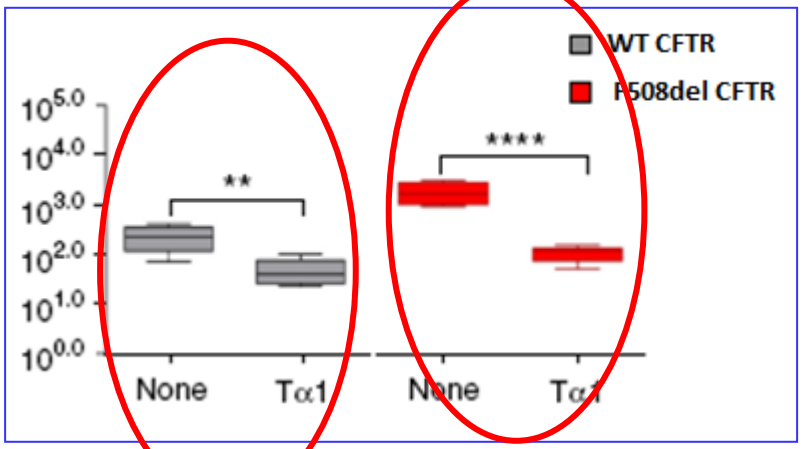
# Πως δρα η Θυμοσίνη α1 στην φλεγμονή;

**Μετά από πρόκληση ενδοβρογχικής λοίμωξης A. fumigatus**




**Τομές πνεύμονα ποντικιών**

**Αριθμός αποικιών (CFU) A. fumigatus**

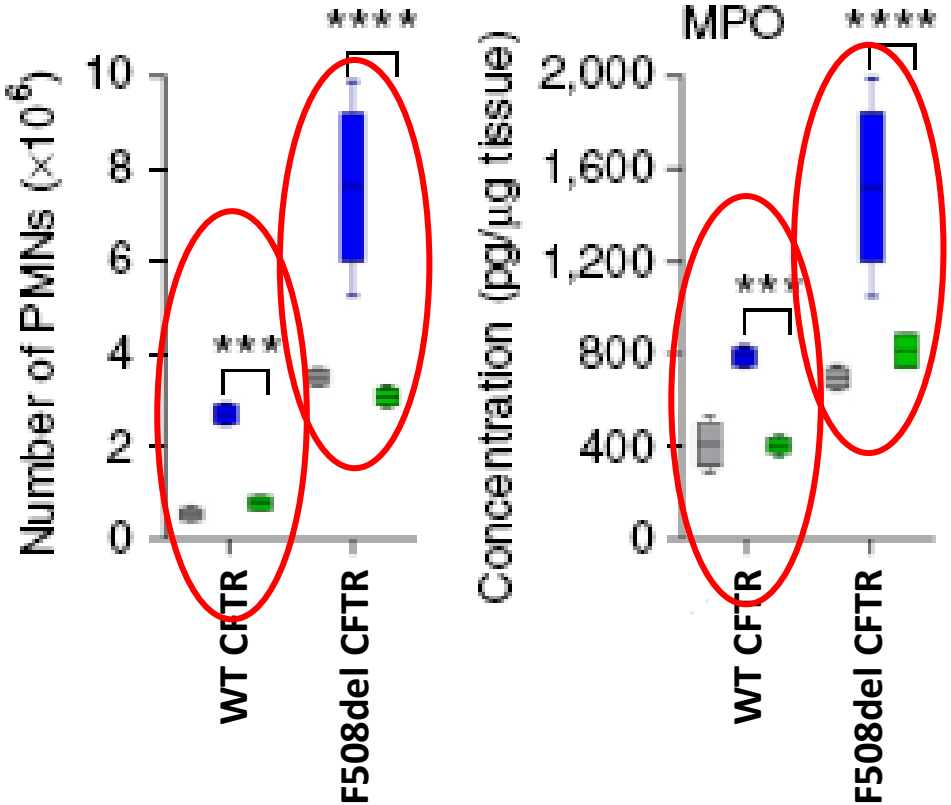



**Μάρτυρες** **Ομοζυγώτες F508del/F508del**

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Αντιφλεγμονώδης δράση Θυμοσίνης α1

**BAL από ποντίκια μάρτυρες και F508del/F508del**

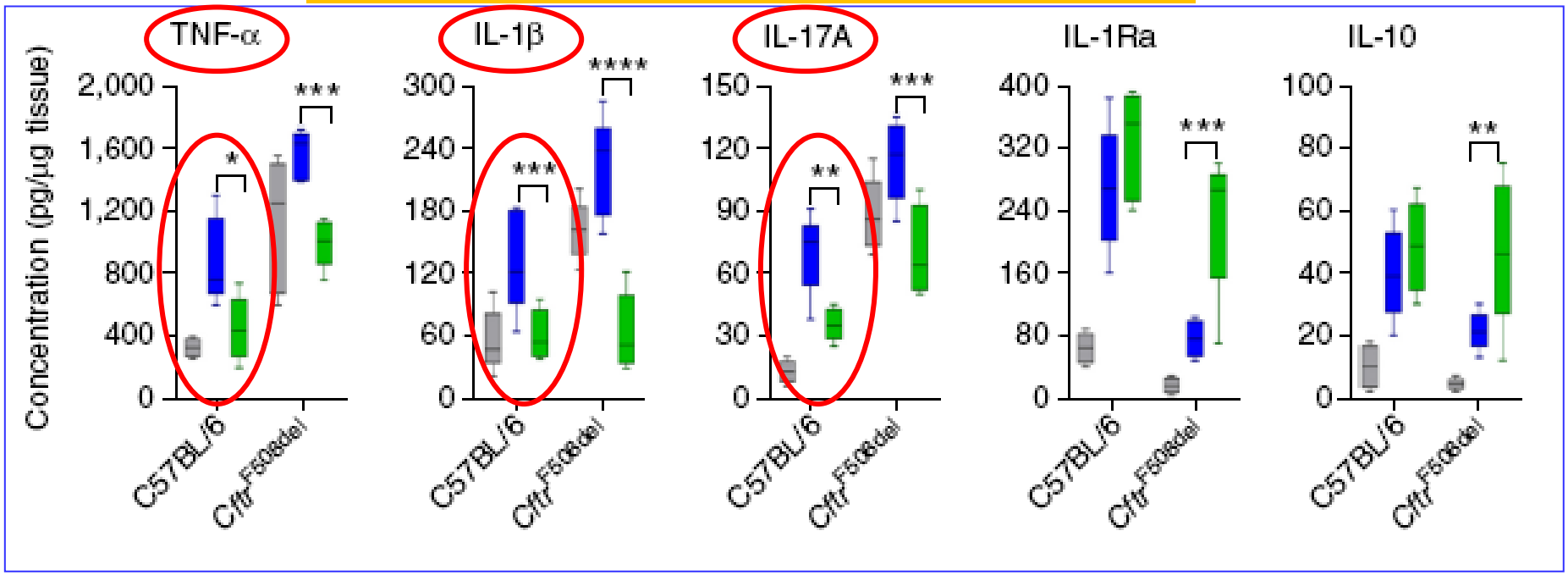



- Αρχικά χωρίς καμία παρέμβαση
- Ενδοβρογχική λοίμωξη A. fumigatus
- Μετά τη χορήγηση Τα1

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Η Θυμοσίνη α1 ελάττωσε τις κυτταροκίνες της φλεγμονής

**BAL από ποντίκια μάρτυρες και F508del/F508del**

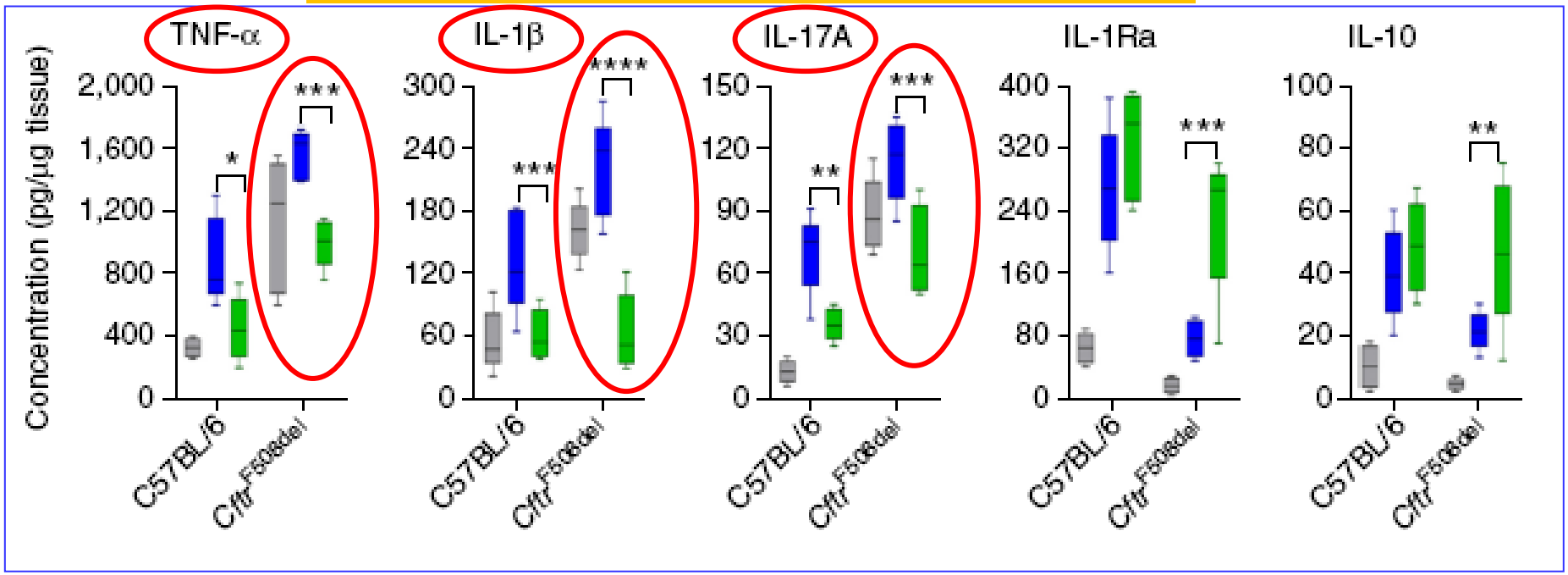



- Αρχικά χωρίς καμία παρέμβαση
- Ενδοβρογχική λοίμωξη A. fumigatus
- Μετά τη χορήγηση Τα1

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Η Θυμοσίνη α1 ελάττωσε τις κυτταροκίνες της φλεγμονής

**BAL από ποντίκια μάρτυρες και F508del/F508del**

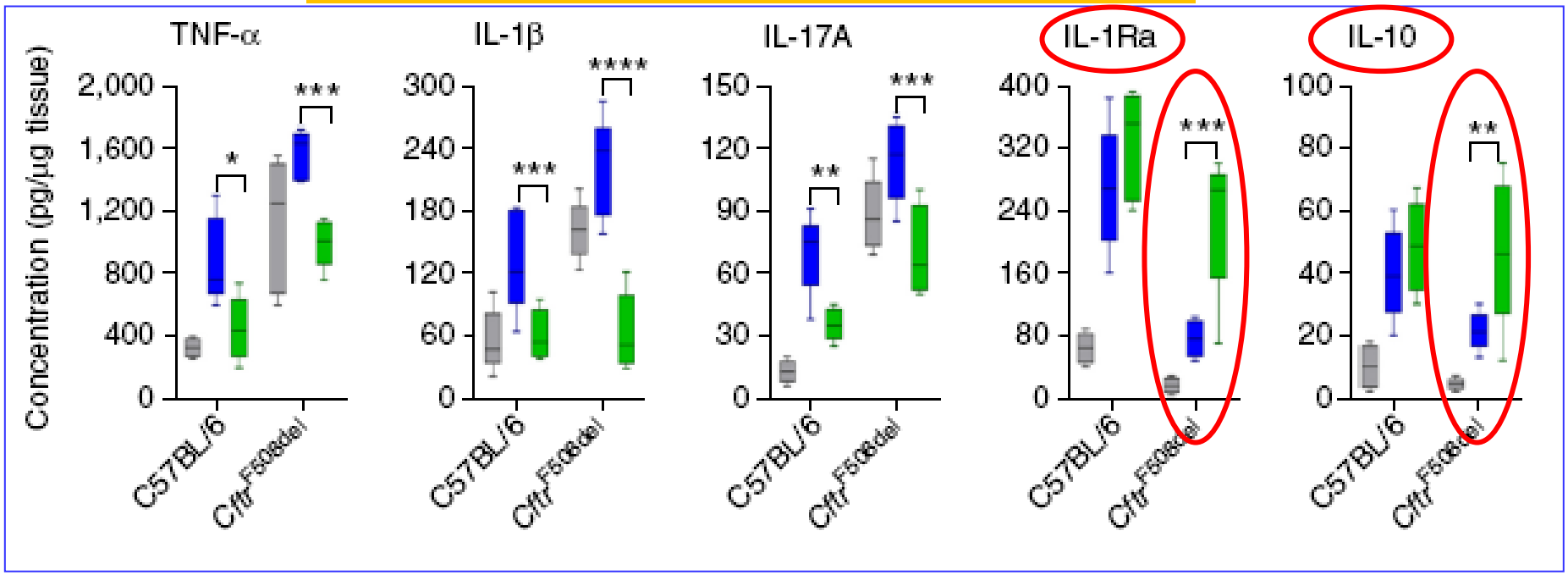



- Αρχικά χωρίς καμία παρέμβαση
- Ενδοβρογχική λοίμωξη A. fumigatus
- Μετά τη χορήγηση Τα1

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Η Θυμοσίνη α1 αύξησε τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

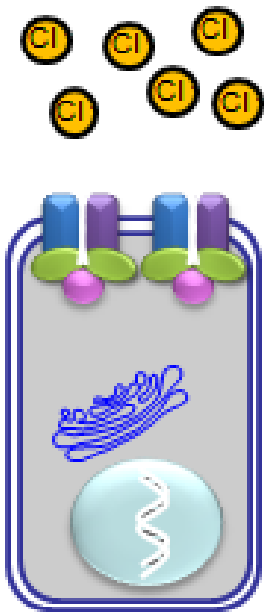
**BAL από ποντίκια μάρτυρες και F508del/F508del**




- Αρχικά χωρίς καμία παρέμβαση
- Ενδοβρογχική λοίμωξη A. fumigatus
- Μετά τη χορήγηση Τα1

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Πως δρα η Θυμοσίνη α1 στην CFTR πρωτεΐνη;




**Φυσιολογική CFTR**

**F508del/F508del**

**Ομάδα II**

**Lumacaftor/Ivacaftor**

Επιδιορθωτής/Ενισχυτής

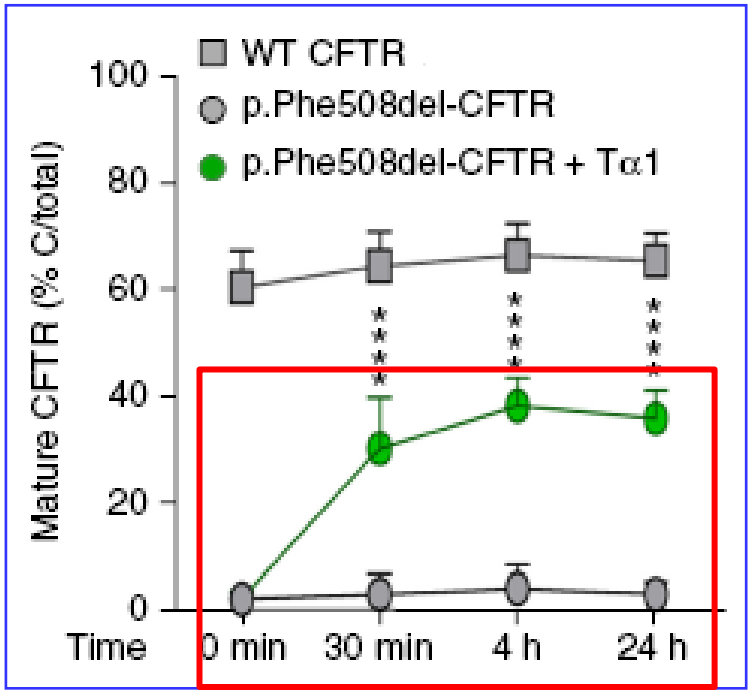
**Gating μεταλλάξεις**

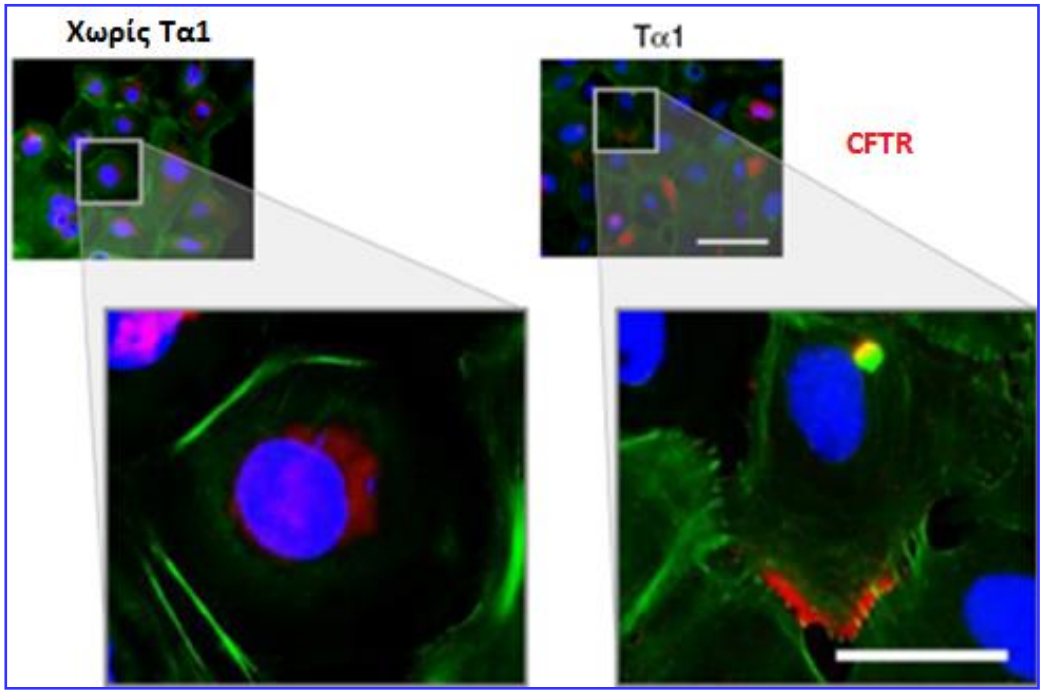
**Ομάδα III**

**Ivacaftor**

Ενισχυτής

# Πως δρα η Θυμοσίνη α1 στην CFTR πρωτεΐνη;

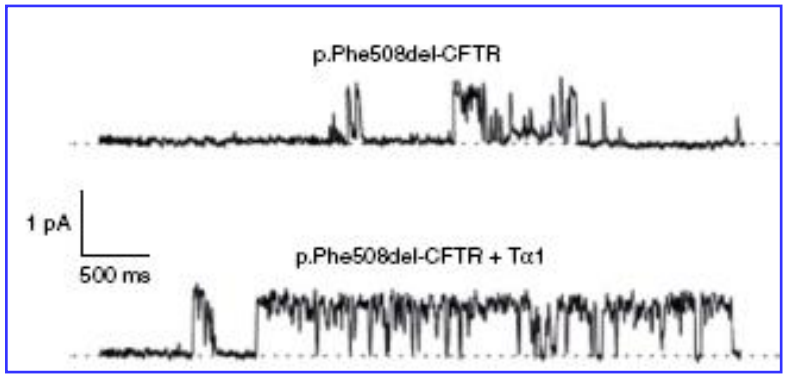


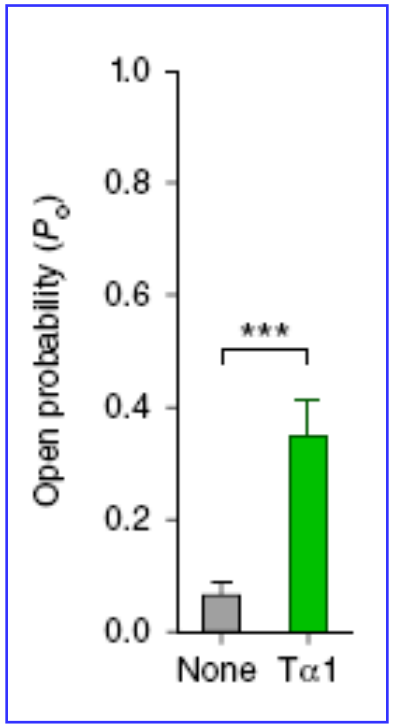



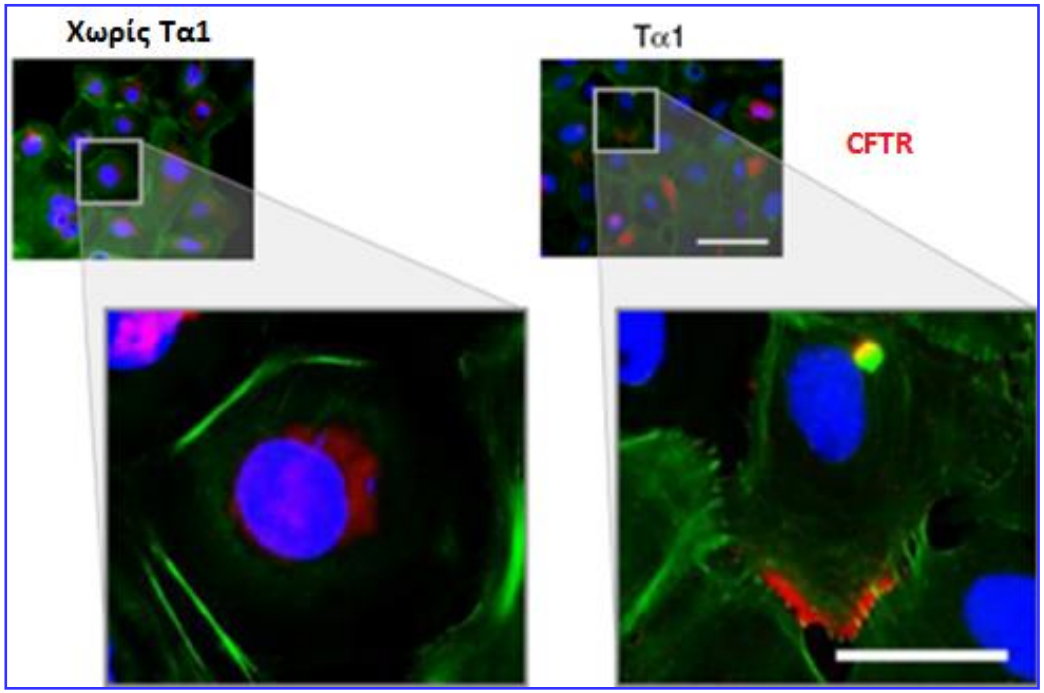

**Ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών F508del/F508del**

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Πως δρα η Θυμοσίνη α1 στην CFTR πρωτεΐνη;



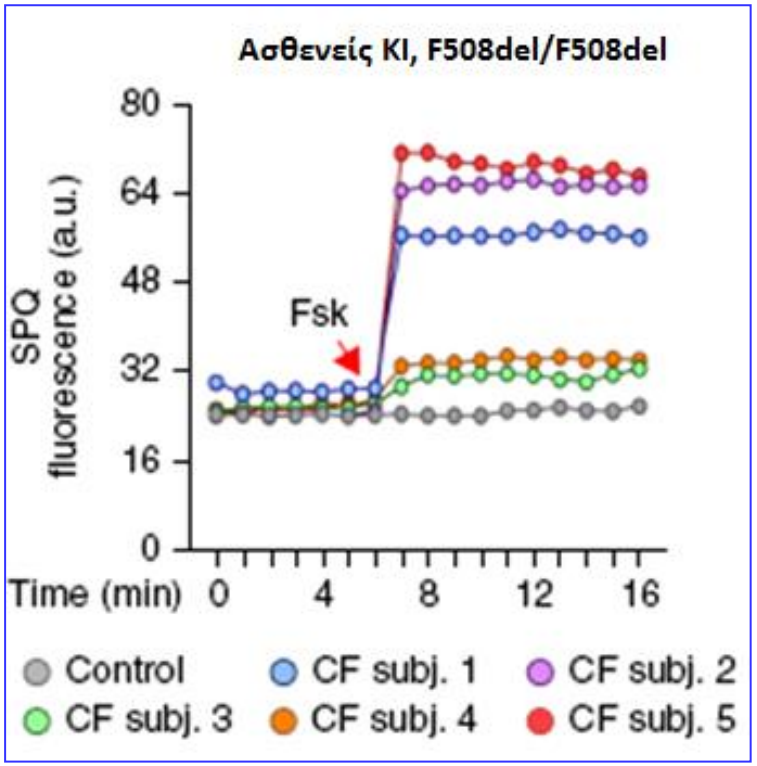



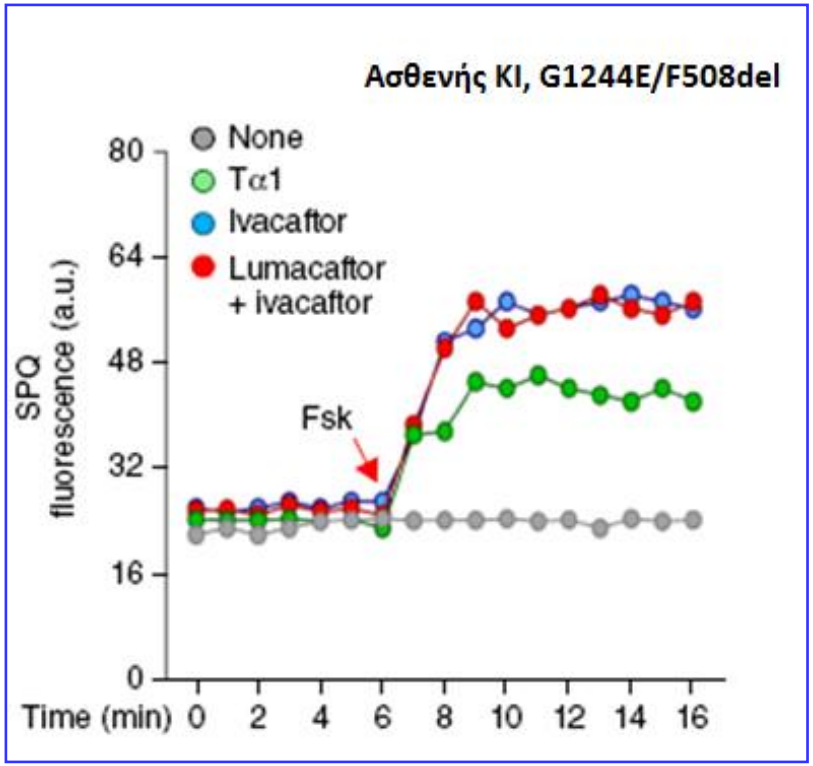

**Ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών F508del/F508del**

Romani L, et al. Nat Med 2017

# Η Θυμοσίνη α1 βελτιώνει τη λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης

**Ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα ασθενών**

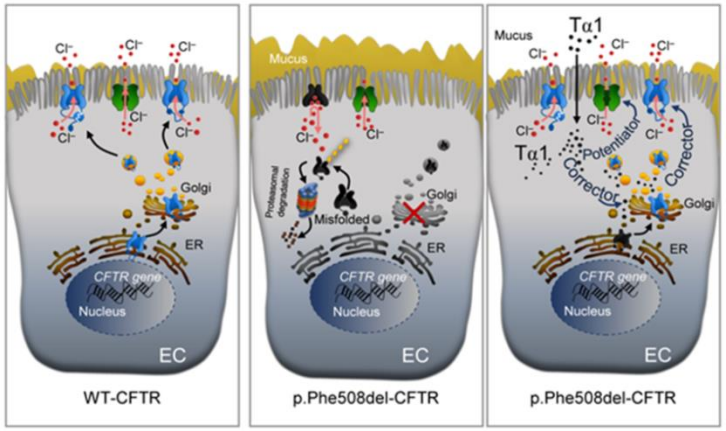



Romani L, et al. Nat Med 2017

# Thymosin α1 represents a potential potent single-molecule-based therapy for cystic fibrosis

- Μείωση φλεγμονής
- Αύξηση ωρίμανσης, σταθερότητας και δραστικότητας της CFTR πρωτεΐνης
  - Δράση επιδιορθωτή και ενισχυτή της CFTR πρωτεΐνης




Romani L, et al. Nat Med 2017

# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

Eric W F W Alton,[1,2] Jeffery M Beekman,[3] A Christopher Boyd,[4,2] June Brand,[4,5] Marianne S Carlon,[6] Mary M Connolly,[2,7] Mario Chan,[1,2] Sinead Conlon,[1,2] Heather E Davidson,[2,4] Jane C Davies,[1,2] Lee A Davies,[2,7] Johanna F Dekkers,[3] Ann Doherty,[2,4] Sabrina Gea-Sorli,[1,2] Deborah R Gill,[2,7] Uta Griesenbach,[1,2] Mamoru Hasegawa,[8] Tracy E Higgins,[1,2] Takashi Hironaka,[8] Laura Hyndman,[2,4] Gerry McLachlan,[2,9] Makoto Inoue,[8] Stephen C Hyde,[2,7] J Alastair Innes,[2,4] Toby M Maher,[10] Caroline Moran,[1,2] Cuixiang Meng,[1,2] Michael C Paul-Smith,[1,2] Ian A Pringle,[2,7] Kamila M Pytel,[1,2] Andrea Rodriguez-Martinez,[1,2] Alexander C Schmidt,[11] Barbara J Stevenson,[2,4] Stephanie G Sumner-Jones,[2,7] Richard Toshner,[10] Shu Tsugumine,[8] Marguerite W Wasowicz,[1,2] Jie Zhu[5]

*Thorax* 2017;**72**:137–147

# Γονιδιακή θεραπεία : Τι έχουμε έως σήμερα

UK CYSTIC FIBROSIS GENE THERAPY CONSORTIUM

## 2015: Δημοσίευση αποτελεσμάτων 2ης φάσης κλινικών δοκιμών

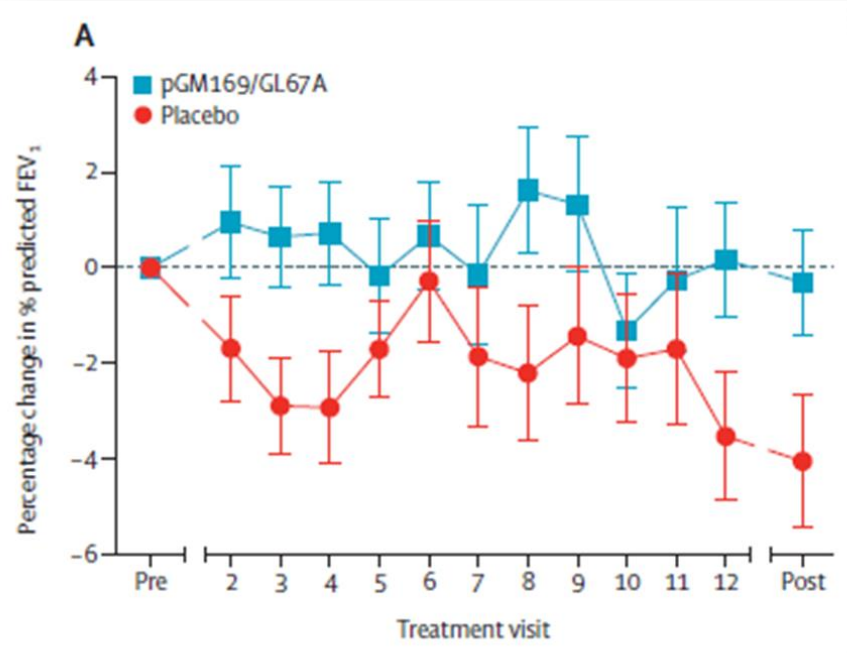
- Εισπνοή λιποσωμάτων που φέρουν φυσιολογικά CFTR γονίδια
- 1 δόση κάθε μήνα για 12 μήνες
- 136 ασθενείς ≥ 12 ετών

Alton E, et al. Lancet Respir Med. 2015

# Γονιδιακή θεραπεία : Τι έχουμε έως σήμερα

UK CYSTIC FIBROSIS GENE THERAPY CONSORTIUM

## 2015: Δημοσίευση αποτελεσμάτων 2ης φάσης κλινικών δοκιμών

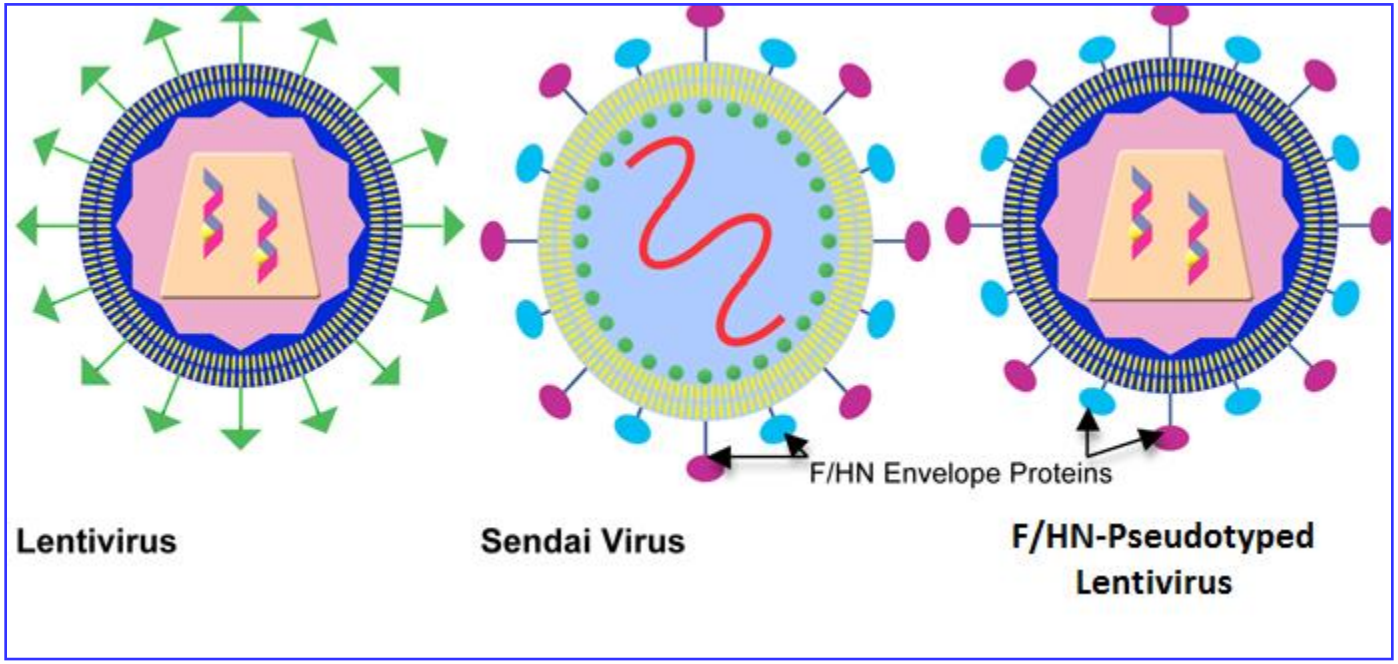



Σταθεροποίηση της αναπνευστικής λειτουργίας

**$FEV_1$ (+3.7%, p=0.046)**

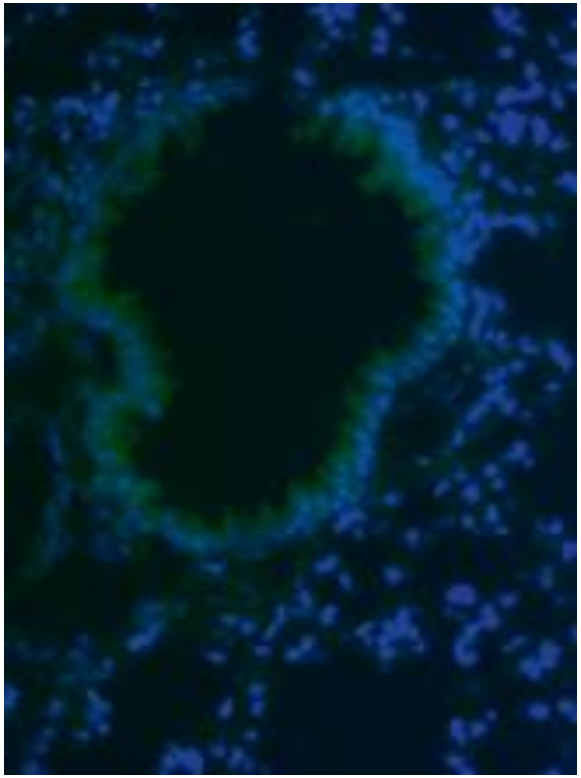
Alton E et al. Lancet Respir Med. 2015

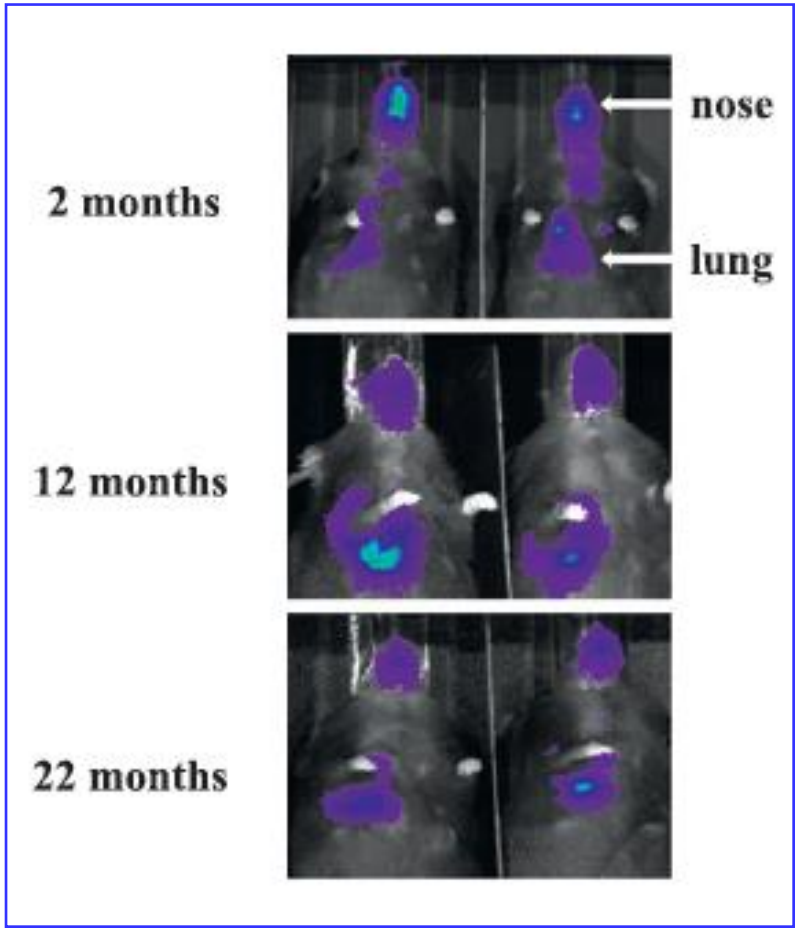
# F/HN-Pseudotyped Lentivirus



# Assessment of F/HN-Pseudotyped Lentivirus as a Clinically Relevant Vector for Lung Gene Therapy

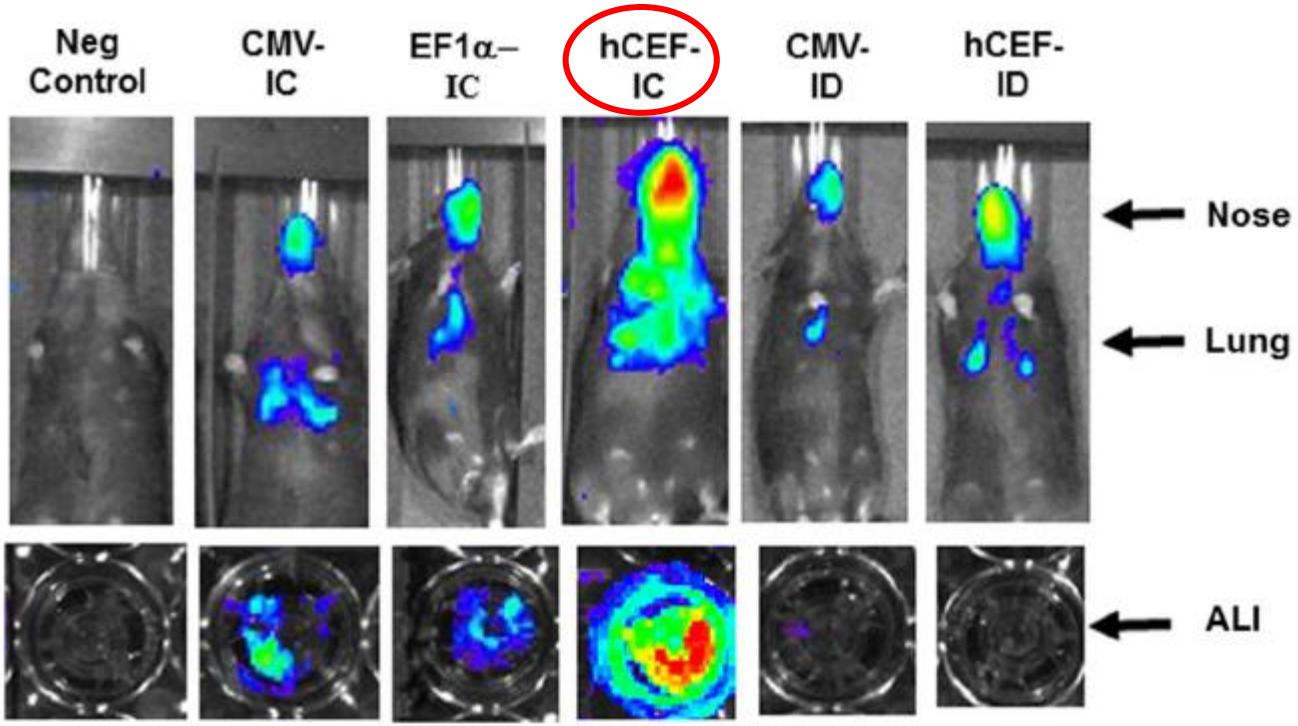
*Am J Respir Crit Care Med 2012*





# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*



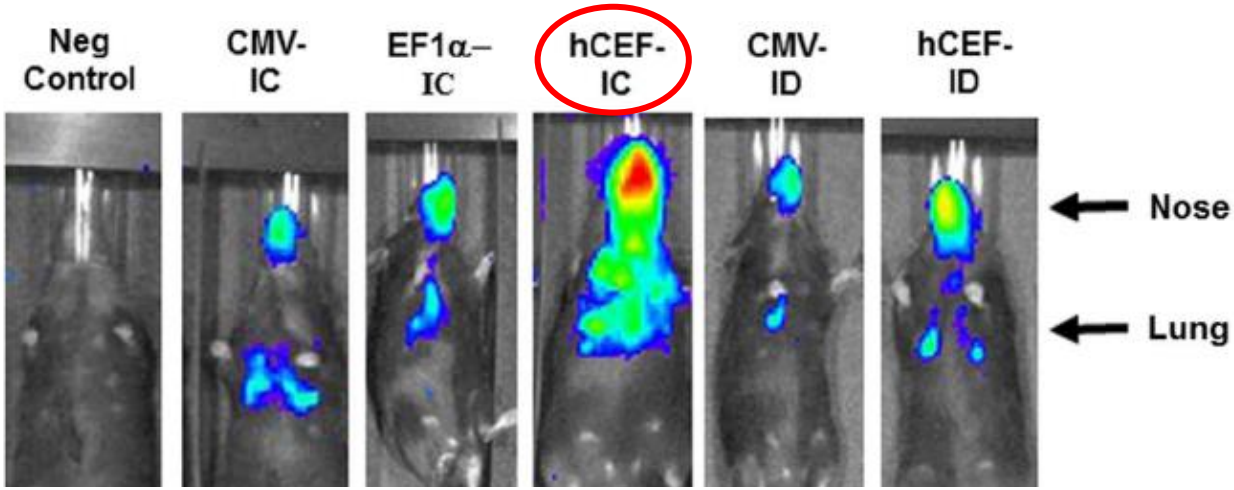

Χωρίς θεραπεία

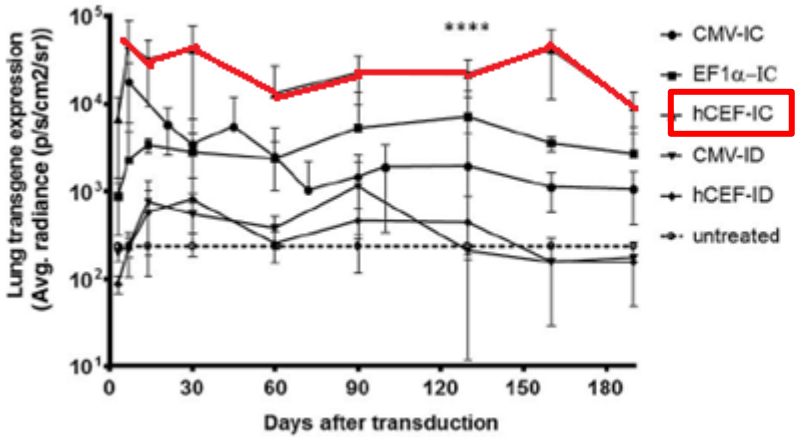
F/HN Lentivirus+υποκινητής+γονίδιο φθορίζουσας πρωτεΐνης

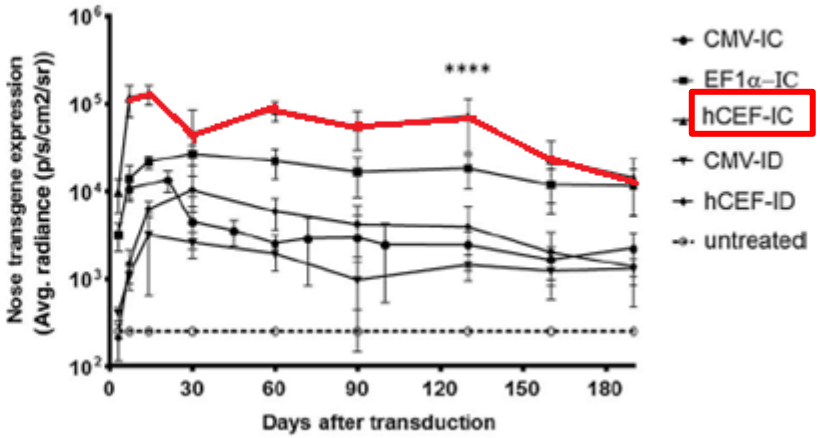
# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

**Ποντίκια**

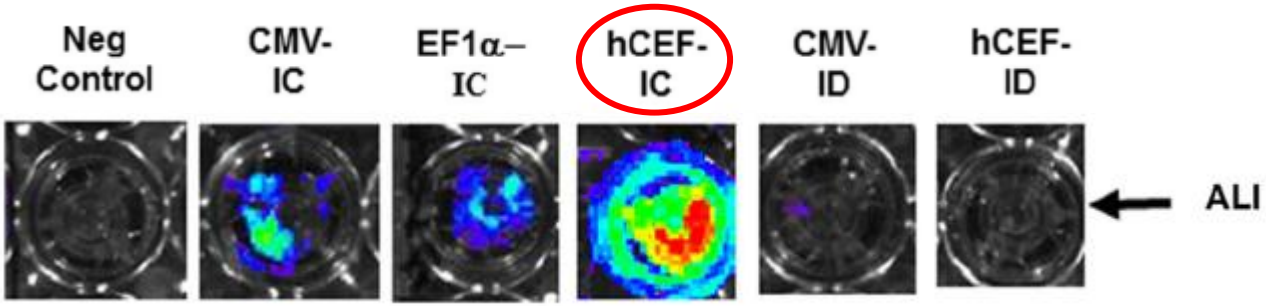


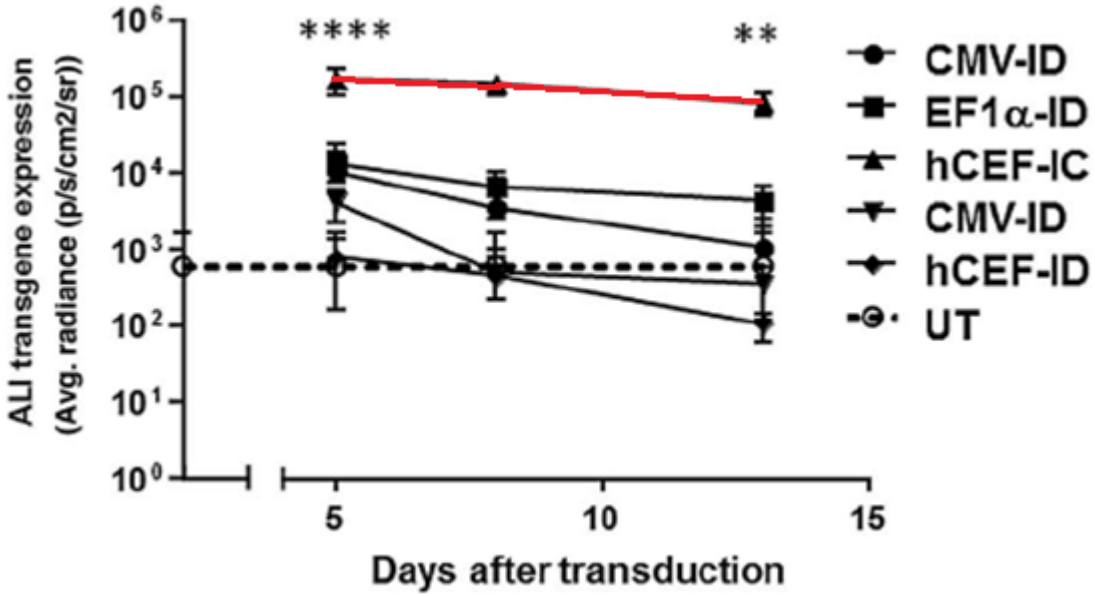



# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*




**Ανθρώπινες κυτταρικές σειρές**

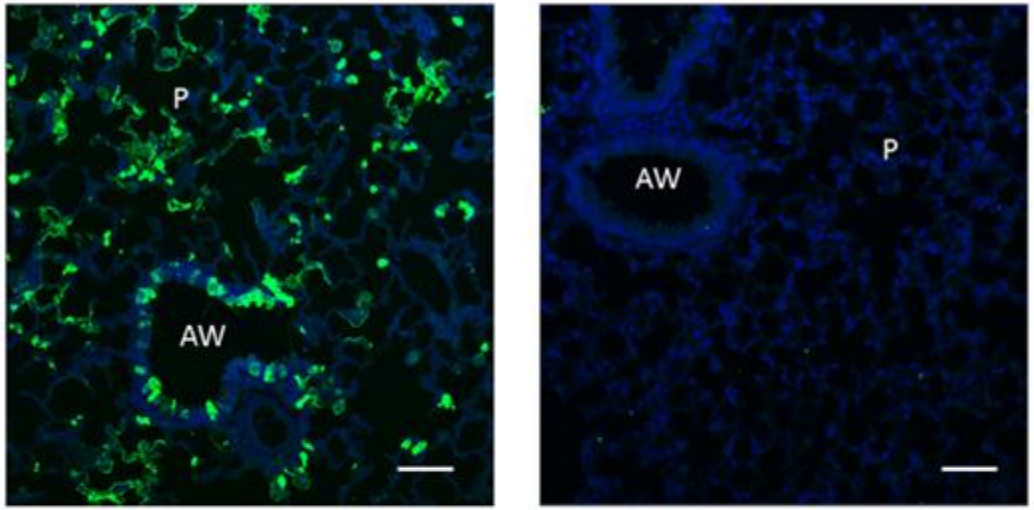


# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

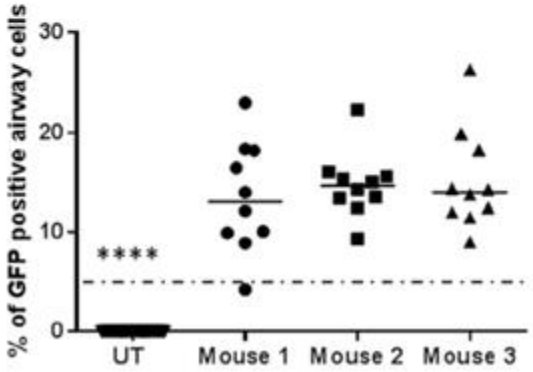
*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

**Τομές πνεύμονα από ποντίκια**

**F/HN Lentivirus+hCEF +γονίδιο φθορίζουσας πρωτεΐνης**




**Χωρίς θεραπεία**

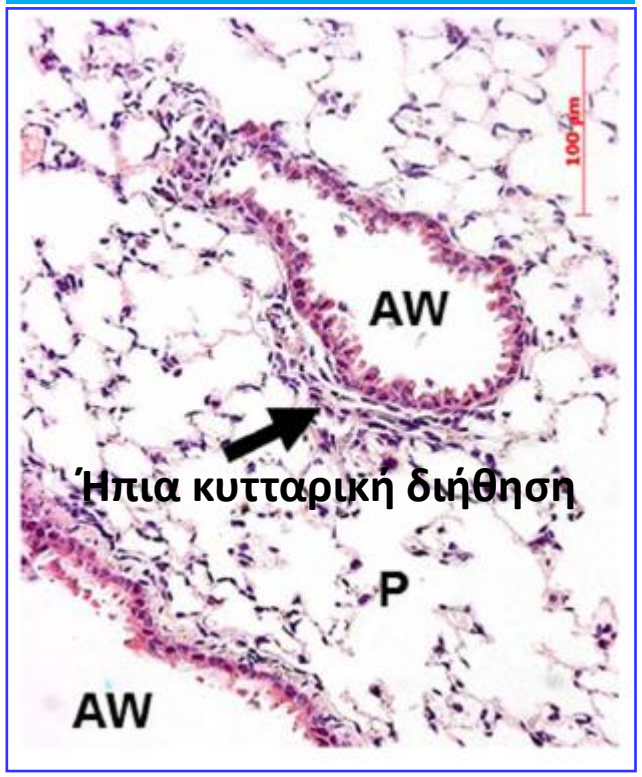



~15% επιθηλιακών κυττάρων αεραγωγών έκφραση γονιδίου φθορίζουσας πρωτεΐνης

# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

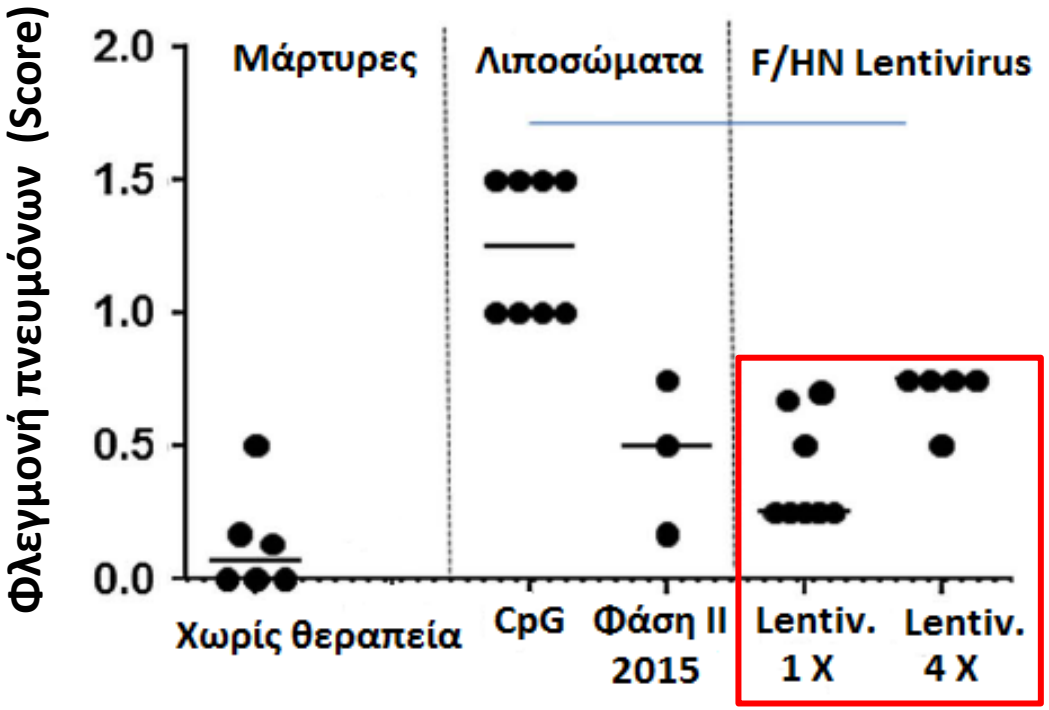
*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

## Μετά χορήγηση Lentivirus




Τομές πνεύμονα ποντικιού

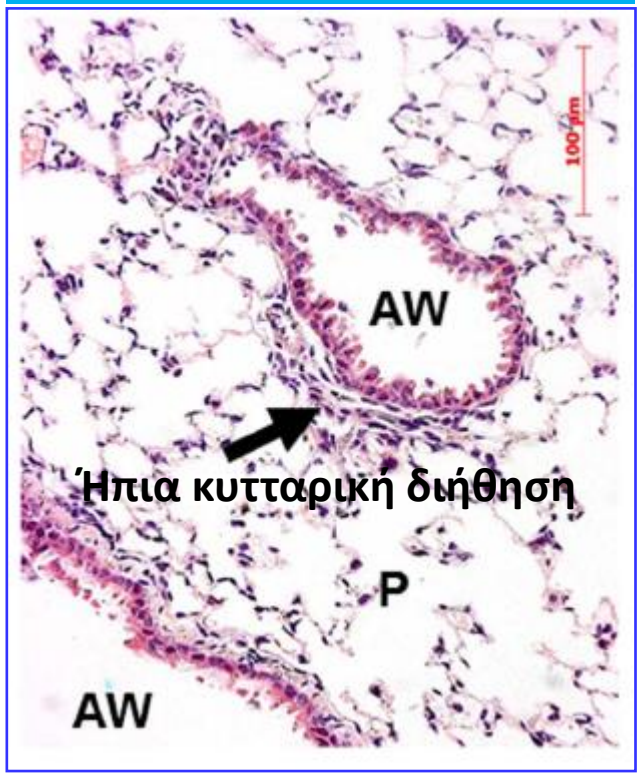
## Φλεγμονή πνευμόνων σε ποντίκια



# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

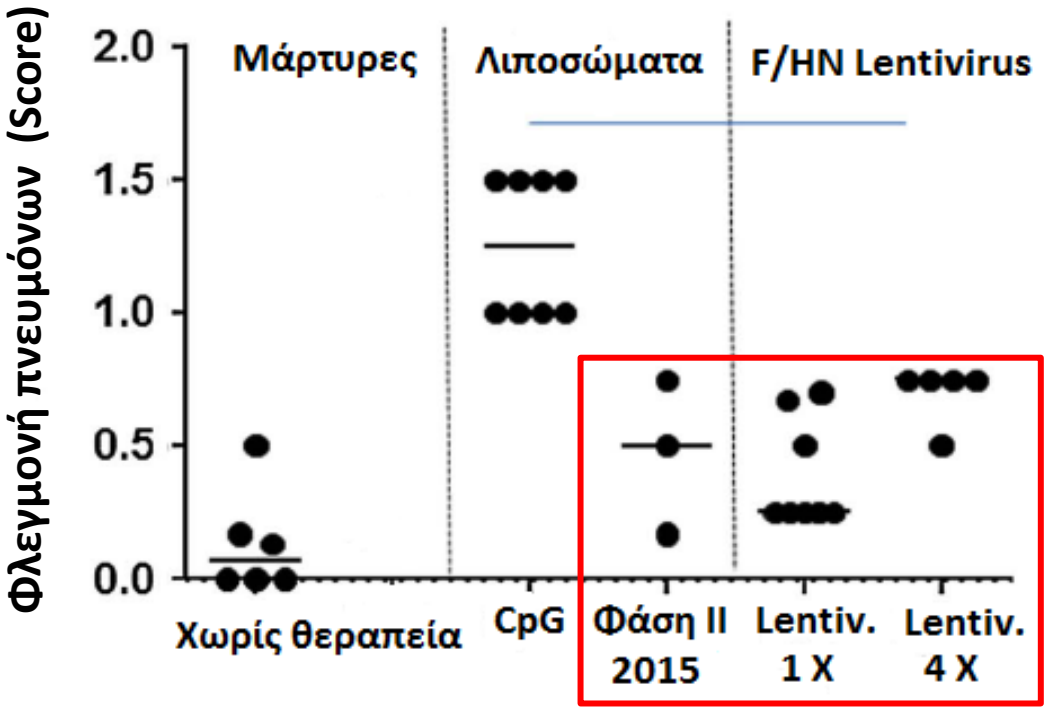
*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

## Μετά χορήγηση Lentivirus




Τομές πνεύμονα ποντικιού

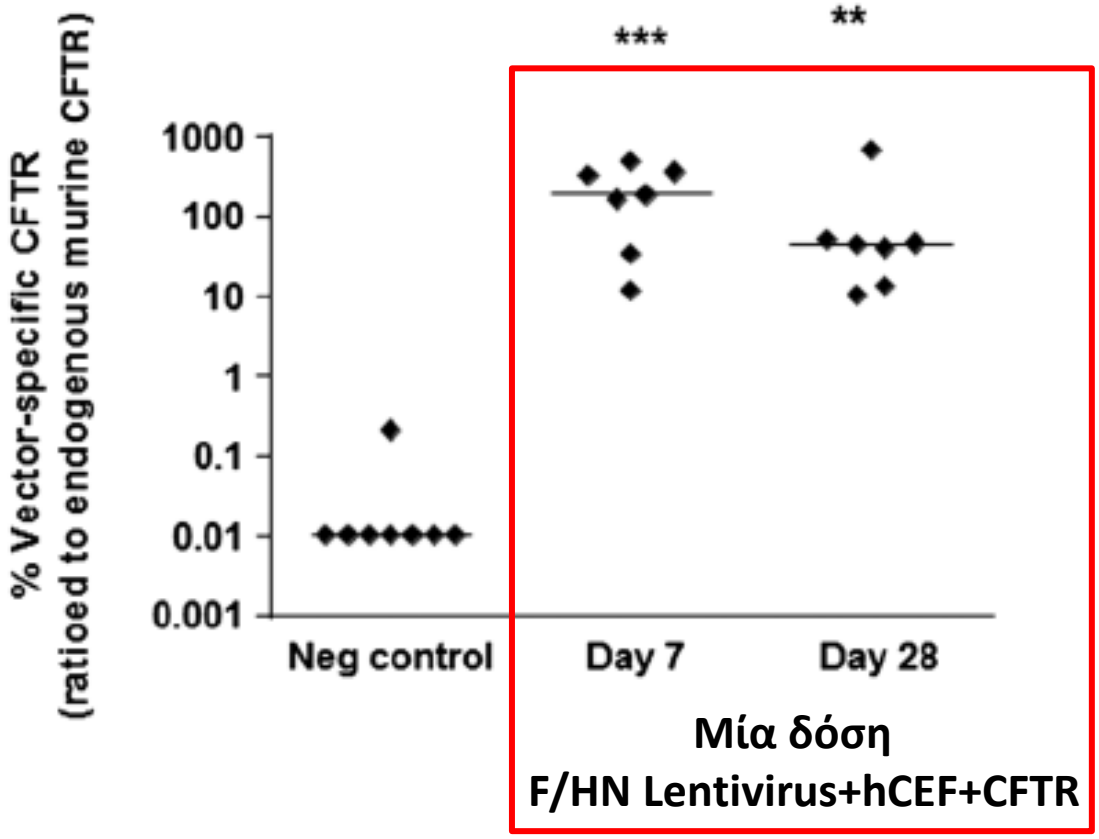
## Φλεγμονή πνευμόνων σε ποντίκια



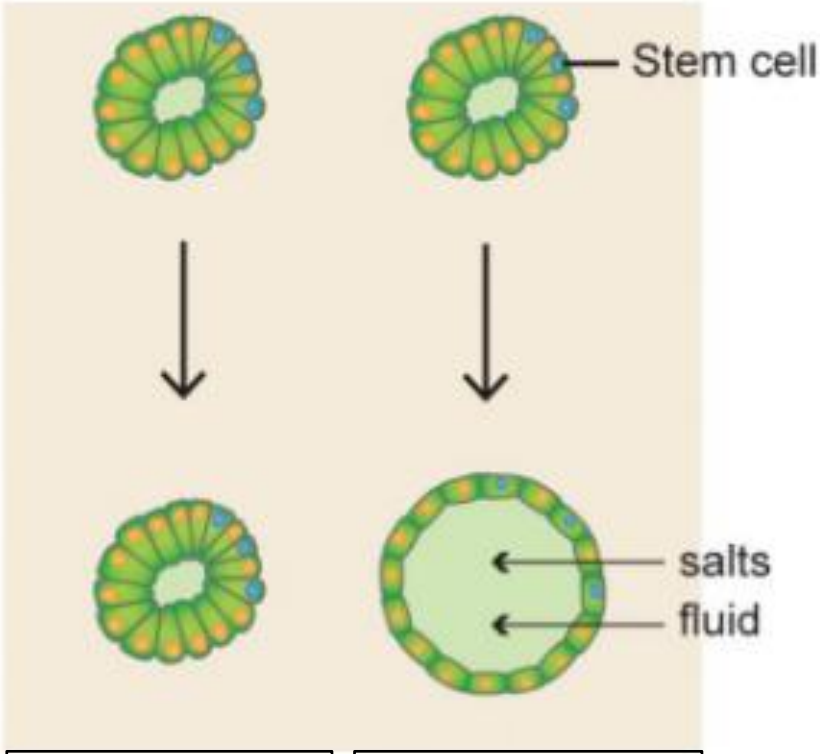
# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

**Ανίχνευση CFTR mRNA στους πνεύμονες CF knockout ποντικιών**



# Οργανοειδή εντέρου μετά την προσθήκη φορσκολίνης



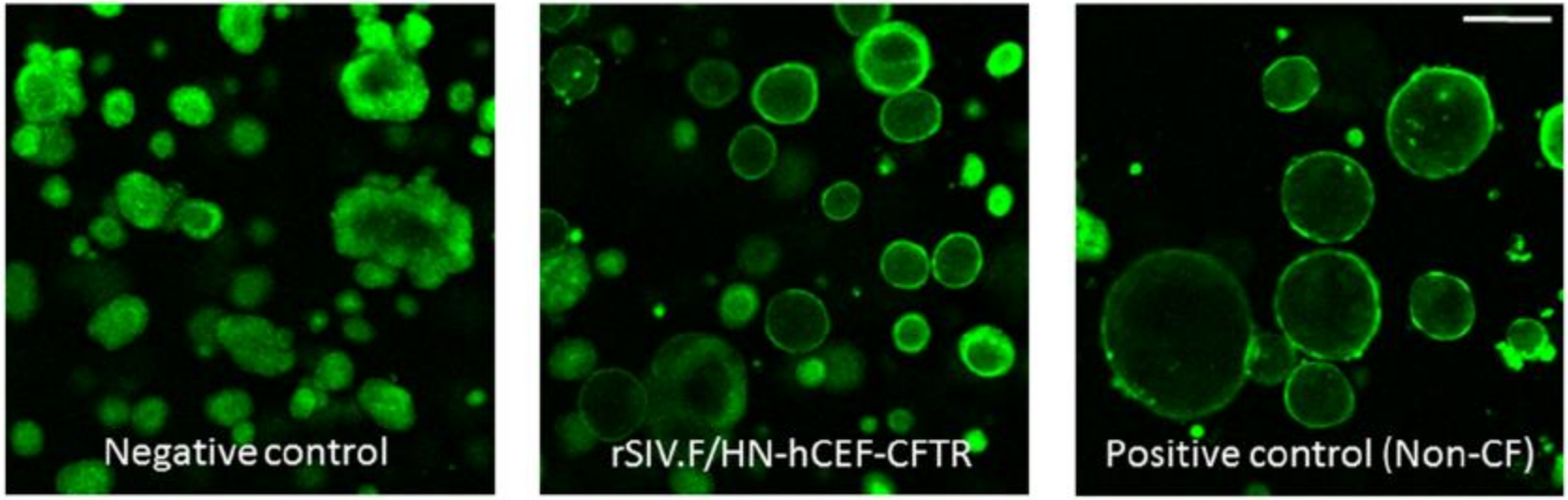

| Παθολογική CFTR | Φυσιολογική CFTR |
|---|---|

# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

**Ανθρώπινα οργανοειδή εντέρου μετά την προσθήκη φορσκολίνης**

**KI, μεταλλάξεις Class I/Class I** | **Υγιής μάρτυρας**



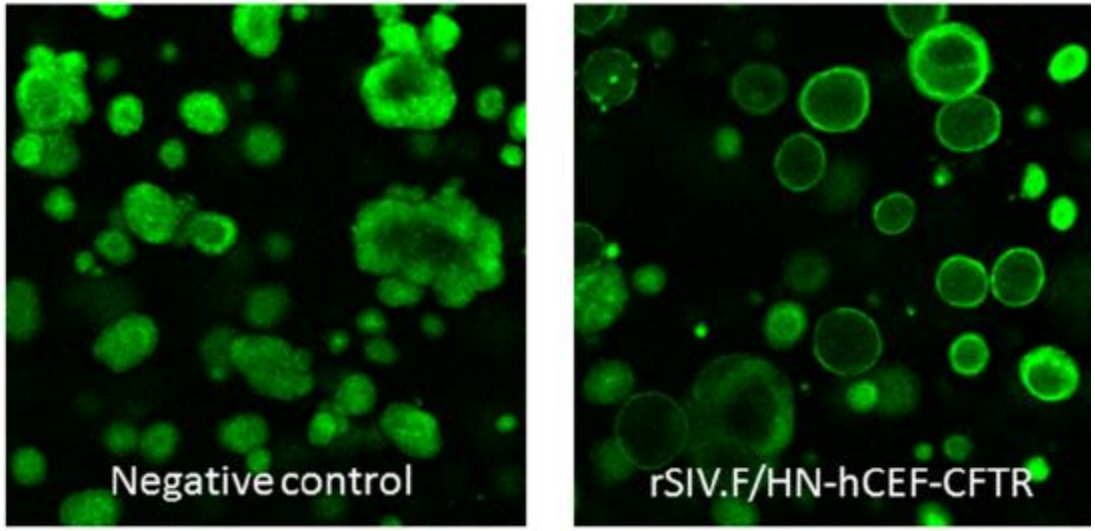

**4 ημέρες μετά τη μεταφορά του CFTR γονιδίου**

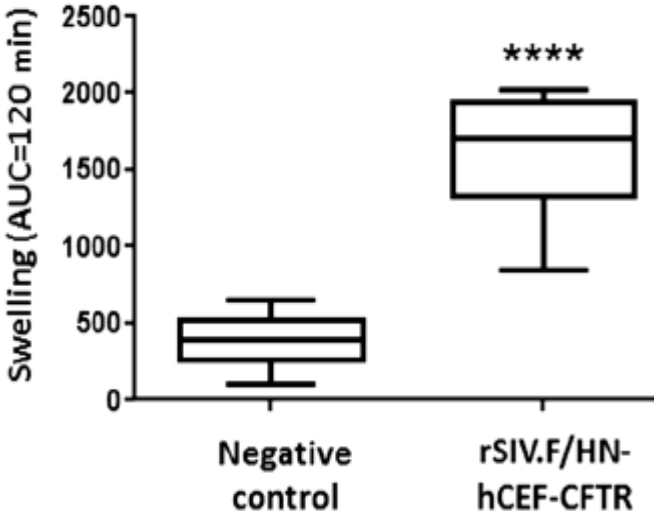
# Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis

*Alton EWFW, et al. Thorax 2017*

**Ανθρώπινα οργανοειδή εντέρου μετά την προσθήκη φορσκολίνης**

**KI, μεταλλάξεις Class I/Class I**

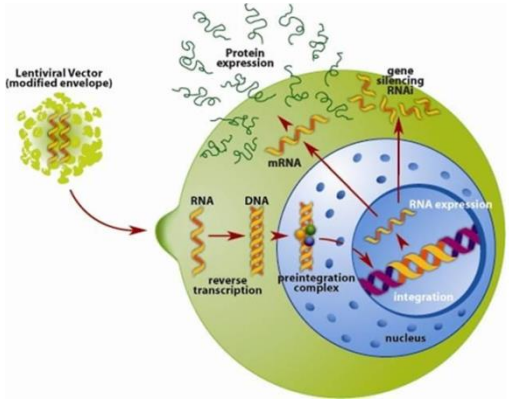



**4 ημέρες μετά τη μεταφορά του CFTR γονιδίου**

# Προετοιμασία για την πρώτη δοκιμή γονιδιακής θεραπείας με F/HN Lentivirus σε ασθενείς με KI

- Μεγάλη αποτελεσματικότητα
  - Επίπεδα μεταφερόμενου γονιδίου πολύ υψηλότερα συγκριτικά με λιποσώματα
- Σταθερή έκφραση γονιδίου
- Παρατεταμένη έκφραση γονιδίου




Alton EWFW, et al. Thorax 2017