

Nuevos tratamientos para la Fibrosis Quística

SILVIA GARTNER

Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

sgartner@vhebron.net

RESUMEN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. Está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CF transmembrane conductance regulator, CFTR sus siglas en inglés), que funciona como un canal de cloro que se expresa en la membrana apical de células epiteliales con una afectación multisistémica. El tratamiento de los pacientes FQ ha sido durante años fundamentalmente sintomático de las infecciones respiratorias y de la insuficiencia pancreática. En la actualidad se dispone de tratamientos dirigidos al defecto subyacente de la enfermedad. Estas nuevas terapias se dirigen por un lado a corregir o reemplazar el gen alterado y por el otro a mejorar la función del CFTR con compuestos que actúan sobre la proteína, ya sea afectando la transcripción de CFTR en las mutaciones stop de clase I; de correctores que optimizan el procesamiento intracelular en las mutaciones de clases II y de potenciadores que recuperan la función en las mutaciones de clase III y IV.

Esta nueva era de enfoques terapéuticos basados en el defecto básico ya tienen su impacto en el ámbito clínico y marcan un hito en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras claves: Fibrosis quística, mutaciones del CFTR, terapia genica.

Introducción

Los avances recientes en la información disponible del genoma humano completo y una mayor comprensión de la base genética de las enfermedades han permitido la investigación en terapias dirigidas para su tratamiento. En especial la Fibrosis Quística (FQ), en la que el defecto genético subyacente está bien definido desde la identificación del gen defectuoso en 1989¹ y está producida por mutaciones del

CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), un canal de cloro que se expresa en la membrana apical de células epiteliales dando lugar a una alteración multisistémica². En la actualidad hay diversas estrategias terapéuticas enfocadas a tratar de manera específica las mutaciones con el fin de corregir el defecto básico en la FQ. La presente puede considerarse la era de la "modulación CFTR", con estrategias que corrigen la función de la proteína CFTR defectuosa, y representa un avance novedoso y

hasta revolucionario en el abordaje de la FQ³.

En este artículo se comentan las nuevas terapias que actualmente se dirigen a corregir la alteración del gen, como la terapia génica, o a modular la función del CFTR ya sea por medio de compuestos correctores o por potenciadores específicos. Algunas de las ventajas de las terapias específicas actuales incluyen la capacidad para identificar a respondedores al tratamiento y adaptar el tratamiento al perfil genético de un individuo.

Generalidades de la enfermedad de FQ

La FQ es una enfermedad compleja que afecta a las glándulas exocrinas dando lugar a una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica, con una incidencia de 1 en 2.000-7.000 nacimientos y de portadores 1:20-37. En Cataluña, desde hace 17 años se realiza el programa de criba neonatal que ha permitido conocer la verdadera incidencia, de 1/6.496 recién nacidos vivos, inferior a la esperada y lo mismo ha sucedido en otras comunidades^{4,5}.

La importante morbilidad y mortalidad de esta enfermedad están relacionadas con la afectación pulmonar y sus complicaciones que son responsables del 95% de los fallecimientos de los afectados. En los últimos años se han realizado importantes progresos con respecto a la genética, la etiología, patogenia y el tratamiento, lo cual ha incrementado de forma sustancial la supervivencia de estos pacientes. La fundación norteamericana de FQ publicó recientemente que la supervivencia media de estos enfermos es de 40.7 años según los datos del registro del 2013⁶. Todo esto hace que la FQ haya pasado de ser una enfermedad que afectaba solo al niño a formar parte de las que también afectan al adulto.

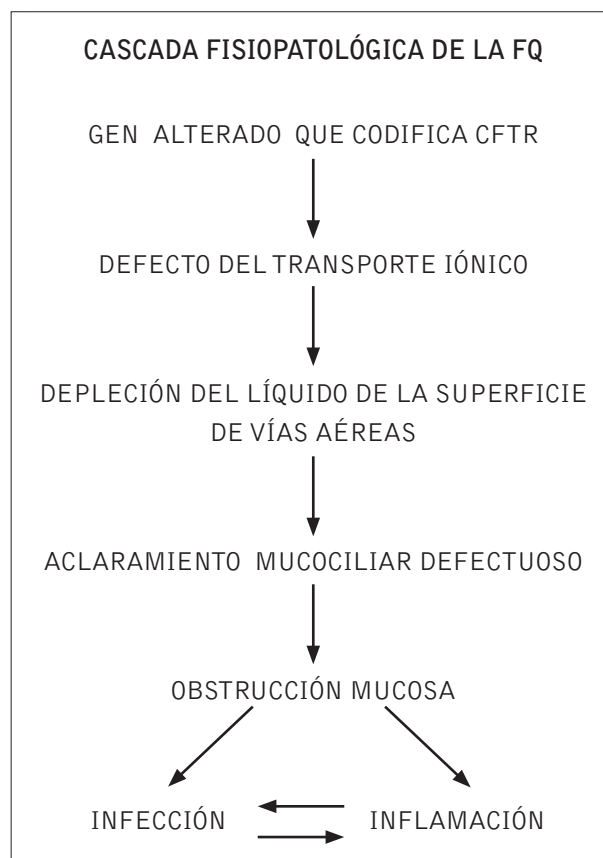
Etiología y patogenia

La FQ está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR y funciona como un canal de cloro (Cl⁻) que se expresa en la membrana apical de glándulas

o epitelios de recubrimiento de los órganos principales del organismo. Así, la FQ lleva a cambios patológicos en la mayoría de los órganos que expresan la CFTR, tales como pulmones, senos maxilares, páncreas, hígado, intestino, glándulas sudoríparas y aparato reproductor masculino². A nivel de las células epiteliales respiratorias normales se produce un transporte activo de cloro desde el intersticio hacia la luz y de reabsorción de sodio en dirección opuesta, con paso de agua por el espacio paracelular. Este transporte iónico defectuoso conduce a una disminución del volumen de líquido de superficie de las vías aéreas, la formación de unas secreciones deshidratadas y espesas⁷ que dificultan el transporte mucociliar y se asocian a una obstrucción de las vías aéreas y una respuesta inflamatoria anormal⁸ con susceptibilidad a la infección endobronquial por bacterias específicas como el *Staphylococcus aureus* o la *Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 1). La prueba del sudor es la prueba fundamental para el diagnóstico, con valores de Cl⁻ positivos anormales por encima de 60 mmol/L⁹.

Figura 1.

Fisiopatología de la enfermedad pulmonar en la fibrosis quística.



Existen evidencias de la influencia de la proteína CFTR sobre la actividad de otras proteínas que también actúan en el transporte de otros iones, por lo que la ausencia de CFTR en la FQ también conduce a su disfunción. Un ejemplo lo constituye el canal epitelial de Na⁺ (ENaC, sus siglas en inglés) que es hiperactivo en el epitelio de la FQ, lo que conduce a una deshidratación persistente del líquido de superficie de las vías respiratorias (LSVA)¹⁰. Por otra parte existen modificadores potenciales del fenotipo clínico de la FQ que pueden ayudar a explicar las diferencias sustanciales en la gravedad clínica entre pacientes con las mismas mutaciones del CFTR.

Los avances importantes en el tratamiento sintomático de los pacientes con FQ han contribuido de forma significativa a la mejoría de la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, para aumentar aún más la expectativa de vida de los pacientes con FQ es necesario detener la progresión de la enfermedad y tratar la FQ más allá de sus síntomas, es decir, mediante tratamiento causal, por ejemplo, actuando al inicio de la enfermedad corrigiendo el defecto básico de la FQ y restaurando la proteína del CFTR.

Mutaciones del CFTR

A partir del descubrimiento del gen causante en 1989, la comprensión de la estructura y función del CFTR y el impacto de las diversas mutaciones en el mecanismo de la enfermedad ha aumentado considerablemente. En el momento de escribir este capítulo, se han descrito 1995 mutaciones diferentes del CFTR <http://www.genet.sickkids.on.ca>¹¹. En los últimos años se ha desarrollado una nueva nomenclatura de las mutaciones del gen CFTR por la Human Genome Variation Society (HGVS). La nomenclatura tradicional (*legacy*) utilizada para las mutaciones de CFTR no cumple con los criterios de la HGVS. Actualmente se recomienda colocar la letra "c" en los casos de definir las mutaciones en nucleótidos (p.ej., c.3659 del C; *legacy*: 3659 del C) y con una "p" para los cambios que se predicen en la proteína, incluyendo las primeras sílabas de los aminoácidos involucrados (pGly551Asp; *legacy*: G551D). Para evitar confusiones, a lo largo de este capítulo se seguirá la nomenclatura HGVS y entre paréntesis la tradicional (*legacy*)¹².

Los cambios en la secuencia o de acuerdo con el efecto que producen las mutaciones se distribuyen en: mutaciones que reemplazan un aminoácido por otro (*missense mutations*) en el 40.5%; en inserciones/deleciones que cambian la pauta de lectura (*frameshift mutations*) en el 16 %; en las que afectan al procesamiento del ARN (*splicing mutations*) en un 12 %; en las que originan un codón de terminación (*nonsense mutations*) en un 8.5 %; las deleciones/inserciones sin cambio de pauta de lectura (*in-frame mutations*) en un 2.5%; deleciones/inserciones/duplicaciones grandes (*large-in mutations*) en un 2.5%; mutaciones en el promotor en un 1%; cambios polimórficos en 14% y desconocidas en un 3%¹².

La mutación más frecuente sigue siendo Phe508del (F508del) que es una deleción de 3 nucleótidos en el exón 10 que determina la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508. En el Norte de Europa se encuentran frecuencias entre el 70 y el 88% de los cromosomas, mientras que en la región mediterránea las frecuencias varían entre el 30 y el 60%. En España la heterogeneidad de las mutaciones es muy elevada con una frecuencia de la mutación Phe508del (F508del) de aproximadamente 50%.

Clasificación de las mutaciones

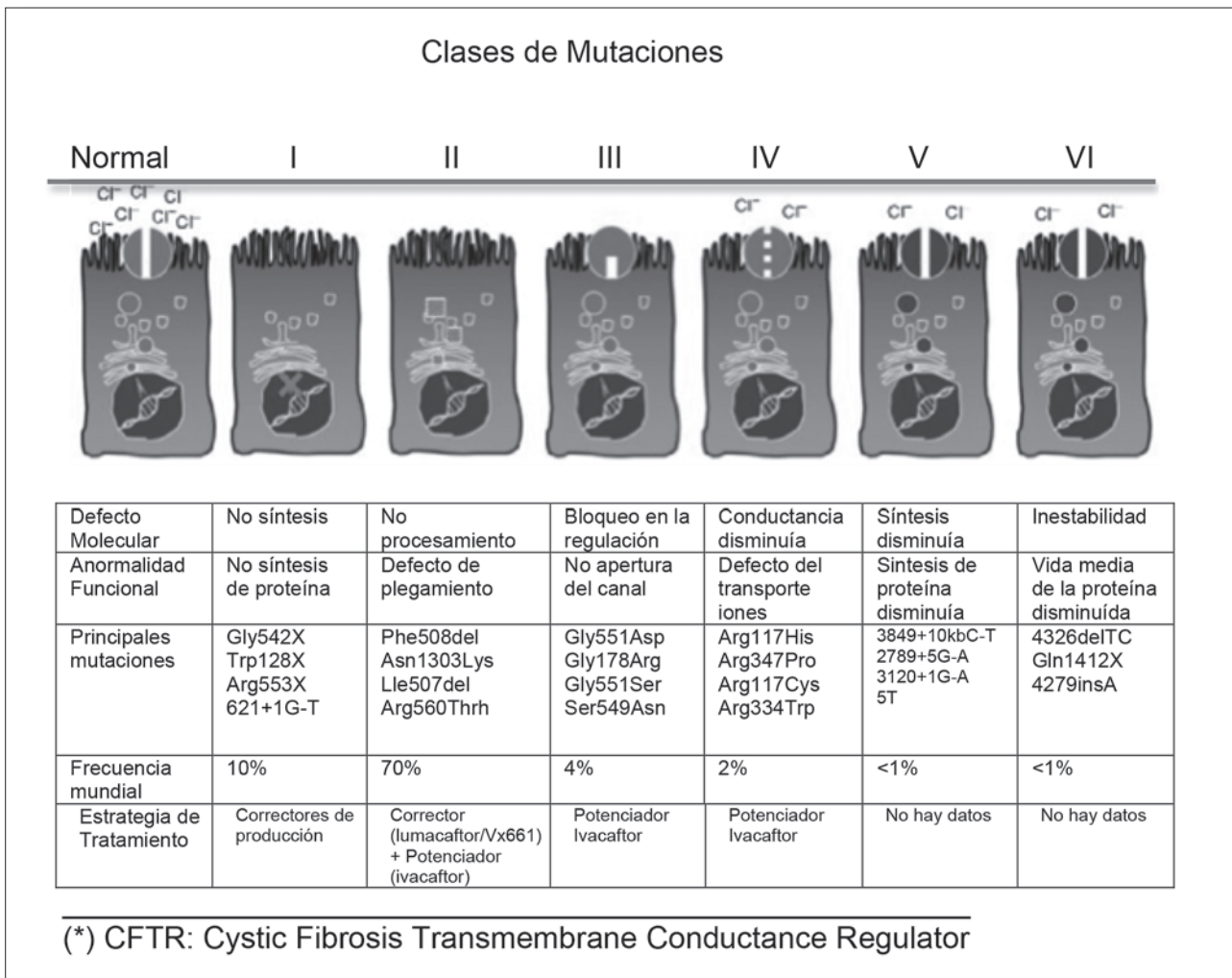
Aunque en última instancia todas las mutaciones del CFTR que conducen a FQ producen la pérdida o alteración de la función del CFTR en los epitelios de los pacientes con FQ, implican diferentes defectos moleculares y celulares. Las mutaciones del CFTR se agrupan en 6 clases funcionales¹³ dependiendo de cómo se altere la producción o función de la proteína (Fig. 2).

Clase I: impiden la producción de la proteína, siendo con frecuencia mutaciones sin sentido p.ej., Gly542*, (G452X), es decir, generan codones de detención prematura (Premature Termination Codon, PTC sus siglas en inglés). El PTC se traduce en la interrupción de la traducción ribosomal, con el resultado de una proteína CFTR acortada, inestable y no funcional.

Clase II: producen retención en el retículo endoplasmático de la proteína anormal y su consiguiente degradación evitando de este modo que alcance la superficie celular p.ej.

Figura 2.

Clases de mutaciones del CFTR*: clasificación y posibles tratamientos



Phe F508del (F508del). Cierta cantidad de proteína, sin embargo, llega a la membrana aunque su función está disminuida.

Clase III: permiten que la proteína circule hasta la superficie celular pero produce alteración en la apertura del canal del CFTR p.ej. pGly551Asp (G551D). Estas mutaciones se conocen como gating.

Clase IV: producen una reducción sustancial en el flujo de iones Cl⁻ que penetran a través del canal CFTR. p.ej., p.Arg334Trp (R334W).

Clase V: aún permiten la síntesis de algún ARNm y proteína CFTR normales, pero a niveles significativamente

reducidos debido a la producción importante de ARNm de CFTR de *splicing* (partición) aberrante (incluyendo mutantes de *splicing* alternativo, p.ej., c.3140-26A>G (3272-26A>G).

Clase VI: la proteína producida es inestable y se degrada rápidamente, p.ej: 4326delTC.

Las mutaciones de clases I,II y varias de la clase III se asocian a fenotipos clínicamente graves con insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar.

Las mutaciones de clase IV- VI permiten el transporte residual de Cl⁻ mediado por CFTR, y se asocian generalmente con fenotipos clínicos más leves.

Nuevos avances en el tratamiento de la FQ

Terapia Génica

El tratamiento tradicional de la FQ ha servido para mejorar la supervivencia y calidad de vida de quienes la padecen. Sin embargo, ninguna de ellas cura el defecto básico de la enfermedad. A partir de la identificación del gen en el año 1989¹, se iniciaron estudios de posibles terapias a nivel génico. Los resultados positivos *in vitro*, obtenidos al introducir un gen normal en células cultivadas de pacientes con FQ, hicieron vislumbrar la posibilidad de que una acción similar se podría realizar *in vivo*. Dado que la mayor morbilidad y mortalidad están relacionadas con el sistema respiratorio, las células del epitelio bronquial eran la diana para el tratamiento.

Dado que la introducción de la copia del gen con la secuencia que codifica para la proteína CFTR por sí sola no es eficaz, la misma debe realizarse por medio de vectores, como los virus modificados, o por agentes químicos como los liposomas. Los liposomas son sustancias catiónicas que reaccionan envolviendo el ADN cargado negativamente y mejorando la entrada de ADN en la célula. Los virus en general se modifican para mantener su capacidad de infectar la célula pero sin causar patología. Los más utilizados en la actualidad son los lentivirus y *adeno-associated virus* (AAV) que no se integran en el genoma y por lo tanto no están asociados a procesos de mutagénesis por la inserción, aunque puede ser necesario readministrarlos para mantener su efecto.

La finalidad de la terapia génica en los pacientes con FQ consiste en una transferencia lo más eficiente posible del gen sano con un alto grado de seguridad y eficacia terapéutica. La esperanza tan alentadora inicialmente se ha visto ensombrecida por los resultados poco convincentes de los primeros ensayos clínicos, debido a la ineficacia de los vectores, la respuesta inmunológica por parte del huésped y la falta de corrección en el transporte del cloro. El United Kingdom CF Gene Therapy Consortium publicó hace un mes los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el cual se evaluaba la eficacia clínica de la administración de ADN por medio de un vector liposomal comparado con placebo, nebulizado de forma mensual durante 12 meses

en 3 centros: Edimburgo, Oxford y Londres¹⁴. Los resultados demostraron una mejoría discreta en el FEV₁ que en el 62% de los pacientes aumentaba en 3.7%. Se esperan más ensayos clínicos en los próximos años para mejorar la eficacia¹⁵. En <http://www.cfgenetherapy.org.uk>¹⁶ puede encontrarse información adicional sobre el programa clínico de este consorcio.

Terapias específicas de mutación

El objetivo es restaurar la función del CFTR, normalizar el líquido superficial de las vías respiratorias y ayudar a restablecer el transporte mucociliar, que luego tendría un impacto beneficioso en la infección y la inflamación que caracteriza a la enfermedad pulmonar en estos pacientes.

Las mutaciones pertenecientes a una misma clase funcional pueden corregirse potencialmente mediante la misma estrategia de restauración. Este enfoque es la denominada terapia "específica de mutación"^{17,18}.

Las moléculas dirigidas a corregir las mutaciones clase I, II y VI se denominan "correctoras" del CFTR y las dirigidas a lograr que la proteína mejore su función (clase III, IV y V) se denominan "potenciadoras". Aunque a pesar de producir las mismas consecuencias a nivel celular, un grupo de mutaciones CFTR en la misma clase funcional puede responder de forma diferente a un compuesto determinado.

Correctores de la transcripción del CFTR y su producción

Clase I: Los antibióticos aminoglucósidos se investigaron inicialmente como compuestos que permitían enmascarar el PTC de una mutación sin sentido, actuando como agente de la lectura a través del ribosoma y dando lugar a la formación de una proteína completa y funcional (Fig. 1). Posteriormente se ha diseñado la molécula PTC124 (Ataluren). Esta molécula tiene una acción probablemente similar a la de los aminoglucósidos, que permite saltar este PTC en el ribosoma, actuando como "agente de la lectura" ('read-through agent'), dando lugar a la formación de proteína funcional^{19,20}. El aminoácido que incorporan a la proteína en general no es el aminoácido correcto, sino que depende del sitio donde se produce el PTC y de las secuencias vecinas, por lo que la proteína generada por el tratamiento,

si bien completa, puede tener alguna diferencia de función con la proteína normal CFTR.

Un estudio fase II con ataluren en 23 pacientes adultos enfermos de FQ con mutaciones clase I durante 14 días, demostró una mejoría a nivel electrofisiológico del transporte de Cl⁻ en las células nasales mediante la medición del potencial nasal²¹. Posteriormente 19 pacientes entraron en un estudio de seguimiento, en el que recibieron diferentes dosis de ataluren durante otras 12 semanas²² con resultados similares. En un tercer estudio de ataluren con pacientes pediátricos entre 6 y 18 años de edad se demostró una mayor expresión de CFTR de las células epiteliales nasales mediante la medición de la diferencia de potencial nasal después del tratamiento²³.

Estos hechos llevaron a una fase III de ensayo clínico, cuyos resultados fueron publicados en 2014²⁴. En este estudio, 238 pacientes fueron aleatorizados a ataluren o placebo control durante 48 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ataluren y el placebo para el FEV₁ (-2.5 versus -5.5 por porcentaje, P= 0,12) ni en las exacerbaciones. Se realizó un análisis post-hoc de pacientes que no habían recibido tobramicina nebulizada. El análisis demostró que este grupo tenía un aumento significativo en el FEV₁ de alrededor del 5% con ataluren en comparación con placebo (-0.7% -6.4%, P=0.0082), junto con una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares²⁴. Los autores concluyeron que el ataluren podría ser beneficioso para los que no recibieron tratamiento con tobramicina inhalada. Se ha postulado que la tobramicina interfiere con el mecanismo de acción de ataluren, lo que ha llevado a realizar en la actualidad un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado con ataluren o placebo cuyo objetivo es valorar la eficacia del ataluren en pacientes que no reciben este antibiótico (ClinicalTrials.gov identifier NCT02139306)²⁵. La Unidad de FQ del Hospital Universitari Vall d'Hebron participa en este ensayo clínico.

Clase II: La molécula lumacaftor (VX-809) es un ejemplo de un corrector CFTR. Se trata de una chaperona (acompañante) que ayuda en el transporte interno de la proteína y la hace llegar a la membrana. Estudios in vitro han demostrado que lumacaftor mejora la secreción de Cl⁻ a través del CFTR en las células epiteliales bronquiales de pacientes con FQ homocigotos para Phe508del (F508del)²⁶.

Posteriormente se investigó la seguridad y el efecto sobre la función CFTR de la monoterapia de lumacaftor en Phe508del (F508del) homocigotos²⁷. Este ensayo fue un estudio aleatorizado controlado con placebo y con tratamiento a diferentes dosis de lumacaftor durante 28 días. No hubo diferencias significativas en cuanto a los valores de la prueba del sudor, el FEV₁, el cuestionario de síntomas pulmonar de FQ (CFQ-R) ni en la diferencia de potenciales nasales²⁷.

Terapias de combinación

Como se comentó antes, la biología asociada a la mutación de CFTR Phe508del, (F508del) es particularmente compleja, ya que también demostró una estabilidad superficial reducida a nivel de la membrana apical²⁸; es decir, se comportaría como las mutaciones de clase II y III²⁹. Esto podría explicar los resultados no significativos asociados con monoterapia de lumacaftor en los pacientes del estudio mencionado con anterioridad²⁷.

Lumacaftor y el ivacaftor

Conceptualmente, la combinación de lumacaftor para corregir el procesamiento intracelular de CFTR, e ivacaftor (ver apartado Clase III más abajo) para potenciar la función del CFTR, una vez que llega a la membrana apical, era una solución posible³⁰. Un estudio de fase II con diferentes dosis de lumacaftor en combinación con ivacaftor versus placebo en 96 pacientes adultos homocigotos Phe508del (F508del) demostró un efecto mínimo en los valores de la prueba del sudor y un aumento significativo en el FEV₁ con un perfil bueno de seguridad³¹. Estos resultados han dado fundamento para realizar dos estudios fase 3 de ensayo clínico aleatorizado (ECR) en pacientes de Phe508del (F508del) en homocigosis para investigar la eficacia y seguridad de esa terapia combinada³². En los dos estudios multicéntricos (Transport y Traffic) participaron más de 1000 pacientes de ≥12 años homocigotos para Phe508del aleatorizados para recibir placebo o lumacaftor en 2 dosis diferentes (400 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día) y el ivacaftor (250 mg dos veces al día). Hubo un aumento estadísticamente significativo en el FEV₁ expresado en porcentaje entre 2,6 y 4 puntos en los grupos de tratamiento en comparación con los grupos placebo (p< 0.001). En ambos estudios, la tasa de exacerbaciones fue

alrededor de un tercio menor en los grupos de tratamiento y el índice de masa corporal (IMC) aumentó en aproximadamente el 1%³². En términos de CFQ-R, una mejora significativa en los análisis combinados sólo se observó en el grupo de tratamiento de 600 mg una vez al día con lumacaftor. Siete pacientes tratados con lumacaftor presentaron efectos adversos graves relacionados con función hepática alterada, que se normalizaron con la discontinuación del medicamento del estudio. Hubo una mayor tasa de interrupción del estudio debido a un evento adverso en el grupo de tratamiento (4.2%) en comparación con el grupo placebo (1,6%). La mejoría en el FEV₁ fue menos importante en estos estudios que en el ensayo de ivacaftor Gly551Asp, pero es comparable a las mejoras demostradas con otras intervenciones en la FQ³³. Es importante señalar que estudios *in vitro* publicados en 2014 han sugerido que el tratamiento con ivacaftor a largo plazo realmente desestabiliza la proteína CFTR Phe508del que era corregida por el tratamiento con lumacaftor³⁴. En Mayo de 2015 fue aprobado esta molécula con el nombre de Orkambi® y en Noviembre de 2015 por la EMA. Se espera la aprobación por parte de la Agencia Española del Medicamento. Se está finalizando el estudio abierto de 96 semanas de duración en el cual participa la Unidad de FQ del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

VX-661 e ivacaftor. VX-661 es otro corrector del CFTR que mejora el procesamiento y tráfico del Phe508del. *In vitro*, VX-661 ha demostrado que mejorar el tráfico y procesamiento de CFTR y presenta un efecto aditivo sobre el transporte de cloruro cuando se administra con ivacaftor³⁵. Debido a los resultados positivos en los estudios de fase II, en la actualidad se está realizando un estudio de fase III, que investiga la seguridad y la tolerabilidad de la VX-6 en combinación con ivacaftor en pacientes que son homocigotos y heterocigotos para la Phe508del. Nuestra Unidad de FQ del Hospital Universitari Vall d'Hebron participa en este ensayo clínico.

Clase III: El potenciador de CFTR ivacaftor

El ivacaftor (VX-770) fue el primer fármaco que fue identificado a través de la vía "high-throughput screening" entre 230.000 compuestos terapéuticos³⁶. Estudios *in vitro* demostraron que el ivacaftor disminuía de forma importante

el transporte de cloruro y aumentaba el LSVA y la frecuencia del batido de los cilios en células epiteliales de las vías respiratorias con la mutación CFTR Gly551Asp(G551D)³⁷. Este momento fue clave en la terapéutica de la FQ. Se iniciaron rápidamente los ensayos clínicos para investigar la eficacia y seguridad del ivacaftor en pacientes que tenían al menos un alelo de Gly551Asp (G551D). El primer estudio de fase II con pacientes mayores de 18 años que tenían al menos un alelo de Gly551Asp (G551D) doble ciego controlado con placebo para determinar la seguridad, eficacia con diferentes dosis de ivacaftor demostró por primera vez³⁸ una reducción tan importante de los niveles del sudor de -59.5 mmol/L versus una ganancia de 5 mmol/L en el grupo placebo y un aumento significativo del FEV₁. Posteriormente se realizaron dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados doble ciego con placebo e ivacaftor (150 mg cada 12 horas) durante 48 semanas para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con la mutación de CFTR Gly551Asp (G551D). El estudio STRIVE³⁹ se llevó a cabo en pacientes mayores de 12 años, y el estudio ENVISION⁴⁰ en niños entre 6 a 11 años. Ambos estudios demostraron un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje predictivo del FEV₁ de 10,6 puntos (P < 0.001) a las 24 semanas y de 10,5 puntos porcentuales (P < 0,001) a las 48 semanas. en comparación con los grupos placebo. En el estudio STRIVE, se observó una reducción de 55% de riesgo de las exacerbaciones pulmonares con ivacaftor a las 48 semanas y en menor porcentaje en el ENVISION que puede tener relación por la inclusión de pacientes con formas más leves de la enfermedad debido a su menor edad. La puntuación de CFQ-R mejoró significativamente en los pacientes mayores (efecto del tratamiento de 8,6 puntos, P < 0.001)³⁹. En ambos estudios hubo una reducción claramente significativa de los niveles de cloruro de sudor de 48,7 mmol/L a las 24 semanas en comparación con 0,8 mmol/L en el grupo placebo (tratamiento efecto -47.9 mmol / L, P < 0.001). Las reducciones se mantuvieron a las 48 semanas. En ambos estudios los pacientes presentaron una ganancia de peso importante: a las 48 semanas, el efecto del tratamiento fue de 2,7 kg en STRIVE (P < 0.001) y 2,8 kg (P < 0.001) en ENVISION^{39,40}. Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, congestión nasal, infección del tracto respiratorio superior, erupción y mareo. Estos efectos fueron similares en los grupos ivacaftor y placebo y todos los participantes fueron capa-

ces de continuar con el tratamiento. Se observó pocos efectos adversos graves como disnea (presente en las primeras horas tras la administración de la medicación), exacerbaciones pulmonares, tos productiva, hemoptisis, elevación de enzimas hepáticas e hipoglucemia. En pacientes con una afectación grave de la función pulmonar, con un FEV_1 de $\leq 40\%$ del valor de predicción, también se demostraron los efectos positivos del ivacaftor en un aumento del FEV_1 y de peso, y disminución de los valores de cloruro en sudor y de exacerbaciones pulmonares (el promedio de días de hospitalización al año se redujo de 23 a 0, [p = 0,001])⁴¹.

En resumen, los estudios descritos han demostrado claramente por primera vez que el ivacaftor se asocia con mejoras importantes en los pacientes con la mutación Gly551Asp (G551D), que representan aproximadamente el 5% de las personas con FQ.

Ensayos clínicos de ivacaftor en pacientes con otras mutaciones de CFTR. Se demostró *in vitro* que ivacaftor actuaba como potenciador de la función CFTR en otras mutaciones CFTR de clase III⁴². Se llevó a cabo el estudio KONNECTION⁴³ de fase III multicéntrico diseñado para investigar la seguridad y eficacia de ivacaftor en pacientes con FQ mayores de 6 años con una mutación clase III CFTR no Gly551Asp: *G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* y *S549R*⁴³. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el FEV_1 (% del valor de predicción) de 7.5 puntos en el grupo tratado con ivacaftor con niveles disminuidos en los valores de cloruro en el sudor, una mejoría significativa en CFQ-R, y en el IMC. Los análisis de subgrupos confirmaron estos resultados para genotipos individuales, con la excepción de pacientes con la mutación Gly970Arg, en que no hubo una respuesta significativa positiva.

Uso clínico de ivacaftor en el marco de la aprobación. El ivacaftor con nombre comercial de Kalydeco® fue aprobado en el 2012 por la FDA de Estados Unidos y la EMA en Europa para pacientes con la mutación Gly551Asp (G551D) y en el 2014 para las otras mutaciones de clase III. En España se ha aprobado en Julio de 2014 para la mutación Gly551Asp (G551D) y para el resto de mutaciones en 2015. Su indicación es un comprimido de 150 mg cada 12 h.

El ivacaftor es un medicamento muy caro que cuesta en Europa 280.000 euros anuales por paciente. Se necesitan estudios de coste/beneficio porque por definición el tratamiento sería de por vida y su eficacia estaría asociada a una modificación de la historia natural de la enfermedad junto a la reducción de otros tratamientos y de la prevención de la progresión de la enfermedad. Es posible suponer inclusive que la enfermedad no se manifieste si se aplica en etapas muy precoces como es el momento de su diagnóstico en el período neonatal.

Se está realizando estudios de seguimiento a largo plazo con los pacientes que reciben Kalydeco® desde hace 3 años. Los primeros resultados demuestran el efecto mantenido de mejoría de forma significativa en la función pulmonar, en un mejor ICM, reducción de las exacerbaciones respiratorias y niveles casi normales de cloruro en el sudor. El porcentaje de efectos adversos es similar a la de los estudios previos.

Clase IV: Además, el ivacaftor también potencia la función CFTR *in vitro* en células que expresan CFTR con alguna función residual (mutaciones de CFTR de clase IV). Estas mutaciones incluyen la mutación de CFTR Arg117His (R117H).

El estudio KONDUCT⁴⁴ de fase III, fue atorizado controlado, con 24 semanas de ivacaftor versus placebo en personas de ≥ 6 años de edad con una mutación de CFTR Arg117His (R117H). En un primer análisis, el aumento en un 2% del FEV_1 no fue estadísticamente significativo en comparación con placebo (p = 0.2). Tampoco los niveles de cloruro en sudor, el IMC y el CFQ-R demostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Un análisis de subgrupos para los participantes mayores de 18 años (n = 50), demostró un aumento significativo en el FEV_1 (5%, p = 0,01) en el grupo de tratamiento. En general, estos resultados sugieren un beneficio potencial de ivacaftor en pacientes con la mutación de CFTR Arg117His (R117H) y enfermedad pulmonar más grave. En 2015 la FDA aprobó Kalydeco® para los pacientes con Arg117His (R117H) Clase IV.

Desarrollo de futuros medicamentos para terapia dirigida en la CFTR

De momento los mecanismos exactos de funcionamiento de los correctores y potenciadores no están suficientemen-

te claros y reflejan la complejidad del CFTR y sus interacciones. Es probable que el mejor conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos moduladores de CFTR, junto con la combinación de modelos experimentales más avanzados y manejables, como los organoides intestinales⁴⁵, los cultivos de células epiteliales de las vías aéreas⁴⁶, las células troncales⁴⁷ y la aplicación de técnicas "high-throughput screening" (criba con gran capacidad de procesamiento), sirvan para identificar nuevas moléculas para un tratamiento más específico y personalizado en un futuro.

Conclusiones

Estamos viviendo una nueva era en el tratamiento de la FQ sin precedentes y representa uno de los ejemplos más representativos del tratamiento personalizado de la enfermedad. Los tratamientos con correctores y potenciadores del CFTR que tratan el defecto subyacente parecen ser modificadores de la enfermedad. Sin embargo, debemos esperar mayores beneficios a más largo plazo de estas moléculas y mientras tanto, desarrollar compuestos más eficaces dirigidos a todas las clases de las mutaciones de CFTR. La cooperación entre todas las instituciones, asociaciones de pacientes y laboratorios farmacéuticos es fundamental para desarrollar modelos más sostenibles económicamente que garanticen la llegada de estas terapias a todos los pacientes en los que estén indicadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066-73.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891-904.
3. Corvol H, Thompson KE, Tabary O, le Rouzic P, Guillot L. Translating the genetics of cystic fibrosis to personalized medicine. *Trans Res*. 2015.doi:10.1016/j.trsl.2015.04.008.
4. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la Fibrosis Quística An *Pediatr (Barc)* 2009;71:481-2.
5. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. Editores: Salcedo A, Gartner S, Girón R, Garcia MD. 2012. Editorial: Justim SL. ISBN: 978-84-695-0562-5
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2013 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. <https://www.cff.org/2013>
7. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998;95:1005-15.
8. Cohen-Cymbberknoh M, Kerem E, Ferkol T, Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax*. 2013;68:1157-62.
9. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
10. Butler R, Hunt T, Smith NJ. ENaC inhibitors for the treatment of cystic fibrosis. *Pharm Pat Anal*. 2015 Jan (4):17-27. doi: 10.4155/ppa.14.51.
11. The CFTR Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca>.
12. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. Editores: Salcedo A, Gartner S, Girón R, Garcia MD. 2012. Editorial: Justim SL. ISBN: 978-84-695-0562-5.
13. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29:777-807.
14. Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV et al. Repeated nebulization of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial.
15. Hawkes N. Gene therapy trial for cystic fibrosis shows modest benefits. *BMJ*. 2015 Jul 2;351:h3608. doi: 10.1136/bmj.h3608. PMID: 26141073.
16. <http://www.cfgenetherapy.org.uk>.
17. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28(7):334-241.
18. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol* 2005 Sep;40(3):183-96.
19. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007;447:87-91.
20. Thursfield RM, Davies JC. Cystic fibrosis: therapies targeting specific gene defects. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13:215-9.
21. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008;372:719-27.
22. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;38:59-69.

23. Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, Vermeulen F, Leal T, Mogenet A, et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010;182:1262-72.
24. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase3 trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:539-47.
25. .Study of Ataluren in Nonsense Mutation Cystic Fibrosis (ACT CF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02139306>.
26. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Stack JH, Straley KS, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:18843-8.
27. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del- CFTR mutation. *Thorax.* 2012;67:12-8.
28. Lukacs GL, Chang XB, Bear C, Kartner N, Mohamed A, Riordan JR, et al. The Δ F508 mutation decreases the stability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the plasma membrane. Determination of functional half-lives on transfected cells. *J Biol Chem.* 1993;268:21592-8.
29. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993;73:1251-4.
30. Lane MA, Doe SJ. A new era in the treatment of cystic fibrosis. *Clin Med.* 2014;14:76-8.
31. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, 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;2:527-38.
32. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
33. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadji-liadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;187:680-9.
34. Veit G, Avramescu RG, Perdomo D, Phuan PW, Bagdany M, Apaja PM, et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish Δ F508-CFTR functional expression. *Sci Transl Med.* 2014;6:246ra297.
35. Pilewski JM, Donaldson SH, Cooke J, Lekstrom-Himes J. Phase 2 studies reveal additive effects of VX-661, an investigational CFTR corrector and ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF who carry the d508-CFTR mutation. *Ped Pulmonol.* 2014;49:157.
36. Kaiser, J. Personalized medicine. New cystic fibrosis drug offers hope, at a price. *Science.* 2012, 335(6069):645.
37. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:18825-30.
38. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010;363:1991-2003.
39. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663-72.
40. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;187:1219-25.
41. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest.* 2014;146:152-8.
42. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson Jr JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012;11:237-45. 48. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros.* 2014;13:29-36.
43. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014;13:674-80.
44. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColl SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor treatment in subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. *Lancet Respir Med.* 2015. In press.
45. Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med.* 2013;19:939-45.
46. de Courcey F, Zholos AV, Atherton-Watson H, Williams MT, Canning P, Danahay HL, et al. Development of primary human nasal epithelial cell cultures for the study of cystic fibrosis pathophysiology. *Am J Physiol.* 2012;303:C1173-9.
47. Crane AM, Kramer P, Bui JH, Chung WJ, Li XS, Gonzalez-Garay ML, et al. Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep.* 2015;4:569-77.