

# CUADERNOS - F. Q.

Nº 10 - 1

Traducción de Ramón Muñoz para la Federación Española contra la Fibrosis Quística para uso de sus miembros.<sup>1</sup>

Traducción de un documento de la Fundación Americana de Fibrosis Quística

Para solicitar información técnica o médica, rogamos contacten directamente con el Comité Médico Asesor de la Federación Española contra la Fibrosis Quística.

## HECHOS SOBRE LA FIBROSIS QUÍSTICA

- La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más común y fatal en los Estados Unidos hoy en día. Los científicos fundados en la Fundación contra la Fibrosis Quística, sin embargo, nos están llevando rápidamente a una cercana cura.
- Aproximadamente hay unos 30.000 afectados de FQ entre niños y adolescentes. Ocurre aproximadamente en uno de cada 3.300 nacimientos. Hay unos mil nuevos casos de FQ diagnosticados cada año. La mayoría de los individuos se les diagnostica a los tres años de edad, sin embargo, cerca del 8% de los casos diagnosticados recientemente son por los 18 o más. La media de vida para una persona con FQ es de unos 31 años.
- La prueba del sudor es el test estándar para el diagnóstico de la Fibrosis Quística. Este test que es simple e indoloro mide la cantidad de sal en el sudor. Un alto nivel de sal en el sudor indica que tiene Fibrosis Quística.
- Uno de cada 29 americanos – más de 10 millones de personas – es portador del gen defectuoso sin saberlo él y sin tener síntomas.
- Un individuo debe heredar una copia del gen defectuoso de la FQ – uno de cada padre – para tener Fibrosis Quística. Cada vez que dos portadores conciben un hijo, hay un 25 por ciento de posibilidades de que el niño tenga FQ; un 50 por ciento de que el niño sea portador; y un 25 por ciento de que el niño no sea portador.

---

<sup>1</sup> La traducción ha sido realizada por colaboradores voluntarios, por lo cual rogamos disculpen los posibles giros idiomáticos de traducción que puedan existir en las mismas.

- La FQ tiene variedad de síntomas. Los más comunes son: tener la piel con sabor muy salado, resfriados persistentes, asma o neumonía; excesivo apetito pero poca ganancia de peso, cámaras abultadas y engañosas.
- El defecto básico en las células con FQ es la falta de transporte de sodio y de sal dentro de las células epiteliales - que comprenden órganos como los pulmones y el páncreas – a las superficies externas.
- La FQ causa que el cuerpo produzca un moco espeso y pegajoso. Este moco anormal encharca los pulmones y lleva a infecciones fatales. El espeso moco de la FQ también obstruye el páncreas, impidiendo a las enzimas que hagan que los intestinos digieran la comida.
- El tratamiento de la FQ depende del estado de la enfermedad y de que órganos están afectados. Una manera de tratamiento, el drenaje postural (también llamado terapia física pectoral [PCT]), requiere una percusión vigorosa (usando las manos en forma de copa) en la espalda y en el pecho para desalojar el espeso moco de los pulmones. Los antibióticos también se usan para tratar las infecciones pulmonares y son administrados por vía intravenosa, por pastillas, y/o por vapores medicinales que se inhalan para abrir las vías respiratorias obstruidas. Cuando la FQ afecta al sistema digestivo, el cuerpo no absorbe suficientes nutrientes. Entonces, la gente con FQ necesita comer una dieta enriquecida y tomar tanto vitaminas como enzimas.

Desde que se descubrió el gen defectuoso en 1989, el paso de la investigación de la FQ se ha acelerado enormemente. En 1990, los científicos hicieron copias del gen normal con éxito, y lo añadieron a células con FQ en probetas de laboratorio, que corrigieron las células defectuosas. El siguiente paso más grande que se dio fue cerca de 1993 cuando el primer tratamiento de terapia experimental se le dio a un paciente con FQ. Los investigadores de FQ modificaron un virus común en frío para que actuara como vehículo de distribución – llevando los genes a las células con FQ de las vías respiratorias. Muchos estudios amparados por la Fundación están en marcha para probar nuevas versiones de este virus en frío, y otras tecnologías de vanguardia, como las cápsulas de grasa (liposomas) y vectores sintéticos.

La primera terapia nueva de fármacos desarrollada exclusivamente para personas con Fq en 30 años se aprobó por la Administración de Alimentación y Farmacia (FDA) en 1993. En las pruebas clínicas, el fármaco reductor de moco llamado **Pulmozyme**, redujo el número de infecciones respiratorias y mejoró la función pulmonar. En 1995, un estudio de cuatro años soportado por la Fundación mostró que el fármaco ibuprofen, redujo la tasa de inflamaciones pulmonares en niños con FQ – bajo condiciones controladas, y en altas dosis.

En el pasado 1997, la FDA aprobó el fármaco **TOBI** (solución tobramycin para inhalación). En las pruebas clínicas, esta versión reformulada de un antibiótico común mejoró la función pulmonar en las personas con FQ y redujo el número de estancias en hospitales. Los beneficios del **TOBI** son que puede ser distribuido en una dosis más concentrada directamente al lugar donde se encuentra la infección pulmonar y de manera más eficiente, y esto está libre de preservativos.

Además, los fármacos como Duramycin, CPX y phemylbutyrate están siendo probados actualmente en la Fase I de las pruebas clínicas de FQ. Lo que hace a estos fármacos únicos es que los investigadores están tratando las causas de la FQ, y no solo los síntomas.

## HECHOS SOBRE LA FUNDACIÓN

La Fundación de la Fibrosis Quística se estableció en 1955 y para aumentar el dinero destinado a la investigación para encontrar una cura para la Fibrosis Quística (FQ) y para mejorar la calidad de vida de 30.000 niños y adolescentes con la enfermedad.

### ***La Fundación de Fibrosis Quística:***

- Da soporte activamente al avance de la ciencia médica con la fundación de su propia red de trabajo en 10 centros de investigación de FQ en las universidades líderes y en las escuelas médicas de todos los Estados Unidos. Aplicando la ciencia más moderna para elegir las oportunidades de investigación, estos centros nos están trayendo una cura. La Fundación de Fibrosis Quística fue la primera agencia de salud voluntaria para crear y fundar tal red de trabajo.
- Proporciona una variedad de becas para los científicos que dirigen la investigación de la FQ: becas para la investigación de nuevos investigadores; becas de investigación clínica; becas de investigación; becas clínicas; y aprendizaje para estudiantes.
- Acredita y financia 113 centros de cuidado de la FQ a lo ancho de la nación los cuales proporcionan un cuidado especializado y de alta calidad a las personas con FQ. Estos centros, localizados en la enseñanza superior y en los hospitales comunitarios, ofrecen un exhaustivo diagnóstico y tratamiento para las personas con FQ y para sus familias. La educación médica profesional se ofrece tanto en los centros de investigación como en los de cuidado.
- Da un gran soporte a las pruebas clínicas en sus centros de cuidado para probar nuevas terapias con fármacos para la FQ, incluyendo maneras de luchar contra las infecciones respiratorias, de aclarar el moco producido por la FQ, y reducir la inflamación.
- Creó el innovador programa de Desarrollo Terapéutico que proporciona fondos compensatorios para las compañías de biotecnología para estimular el desarrollo de nuevos terapéuticos para personas con FQ. Además, este programa proporciona la infraestructura necesaria para dirigir las pruebas clínicas en las primeras fases. Este extenso proyecto representa el mayor compromiso de la Fundación de FQ que no tiene rival entre las otras organizaciones voluntarias de salud.

- Mantiene un laboratorio centralizado dedicado a proporcionar una identificación rápida y ajustada de la bacteria *Burkholderia cepacia*. La rápida identificación de la bacteria *B. cepacia* acelerará el tiempo que necesitan los médicos para prescribir la mejor terapia de fármacos para sus pacientes con FQ.
- Tiene una página web en Internet en la [www.cff.org](http://www.cff.org) que ofrece abundante información de varios aspectos relacionados con la FQ. La información incluye la investigación de FQ y las pruebas clínicas actualizadas, materias de pólizas públicas, maneras de incorporarse, e información general. Para aquellos que no tienen acceso a Internet, la Fundación proporciona esta información en la hoja de folletos y la hoja de hechos.
- Aboga por el incremento de fundaciones de Institutos Nacionales de Salud y testifica en el Congreso de los Estados Unidos para pedir más aportación federal en la investigación de la ciencia básica. La Fundación trabaja conjuntamente con el Congreso, la Administración de Alimentación y Farmacia y las compañías farmacéuticas para acelerar el desarrollo de fármacos para tratar la Fibrosis Quística.
- Da soporte a la investigación de la CF, el cuidado médico, pólizas públicas y programas de educación con la ayuda de más de 250,000 voluntarios. Estos voluntarios son parte de esfuerzos crecientes en los 65 cabildos y sucursales de la Fundación a través de todo el país.

La Fundación de la Fibrosis Quística depende del soporte público para llevar a cabo sus programas para salvar vidas. La generosidad de los donantes ha hecho posible que los científicos hayan identificado el gen que causa la FQ y que corrijan las células defectuosas con FQ en probetas de laboratorio. Basada en estos éxitos, los investigadores de la Fundación están llevando a cabo ahora estudios de terapia de los genes con individuos con FQ, usando muchos métodos de distribución de genes únicos. Esta nueva tecnología terapéutica de transferencia de genes debe llevarnos a una cura finalmente. Para más información sobre la terapia genética de la FQ, véase la hoja titulada, *La Terapia genética y la FQ*.

La Fundación de la Fibrosis Quística fue recientemente catalogada como una de las diez mejores 'sociedades benéficas en las que se puede confiar' de la nación, según SmartMoney, el magazine del Wall Street Journal. En otras palabras, La Fundación de FQ usa su dinero para trabajar tan eficientemente como es posible. La Fundación está orgullosa de recibir tal reconocimiento y continúa pagando grandes dividendos en términos de avances médicos.

# CUADERNOS - F. Q.

## PROGRESOS EN LA INVESTIGACION DE LA FQ

- 1989 Los científicos de la Fundación descubren el gen que , cuando es defectuoso, causa la Fibrosis Quística (FQ), y la producción de una proteína del gen defectuoso – El regulador de la conductividad de la Transmembrana de Fibrosis Quística (CFRT).
- 1990 Los investigadores hacen un equivalente normal al gen de la FQ y lo usan para corregir las células humanas de FQ en probetas de laboratorio. Esto fue un tremendo paso hacia la terapia genética.
- 1991 Nuevos fármacos que tienen como objetivo la célula defectuosa de FQ continúan siendo probados. El UTP aparece para disminuir el peligroso moco espeso producido por las células defectuosas.
- 1992 Los investigadores de la Fundación crean el primer animal modelo para la FQ – el ratón FQ. Este modelo permite a los investigadores probar terapias genéticas, con fármacos o con proteínas.

Se desarrolló una nueva tecnología para producir grandes cantidades de la proteína CFTR normal en el laboratorio. La proteína efectivamente trata las células dañadas con FQ en las probetas de laboratorio, y lleva a la terapia de proteínas a ser otra aproximación al tratamiento de la FQ.

Los científicos diseñaron y probaron varios nuevos métodos de terapia genética para distribuir los genes normales a los pulmones y a las vías nasales de las personas con FQ.

- 1993 La época de los estudios de terapia genética en humanos empezó en tres sitios: El Instituto Nacional de Salud (Ahora en el hospital de Nueva York – Centro Médico Cornell), la Universidad de Iowa y la Universidad de Pennsylvania. Todos se diseñaron para valorar la seguridad y la eficacia biológica del adenovirus como un sistema de distribución de los genes. Los científicos de la Universidad de Iowa publicaron, en el primer estudio que fue publicado, que las células de FQ – en personas con la enfermedad – son corregidas con la terapia genética.
- 1994 Comenzaron dos pruebas adicionales de terapias genéticas en humanos que eran soportadas por la Fundación.  
Se dieron las primeras dosis repetidas en la terapia genética a individuos con Fq en la Universidad Cornell (tratando los pulmones), y en la Universidad de Washington, Seattle/ La Universidad de Iowa (tratando las vías nasales).
- 1995 En una prueba clínica de cuatro años, el uso de ibuprofen redujo la tasa de inflamación de los pulmones en gente con FQ, bajo condiciones controladas y en altas dosis.

Empezó el primer protocolo de terapia del gen de FQ aerosolizado. Este estudio que constaba de dos partes se llevó a cabo en dos lugares: El hospital flotante para niños de el Centro Médico de Nueva Inglaterra, y en el Hospital General de Massachusetts.

Comenzó otro estudio de terapia genética en la universidad John Hopkins, en conjunción con Corporaciones Genéticas. Estos investigadores están probando el sistema de distribución AAV (virus asociado a adeno) en personas con FQ. La AAV está pensada para que tenga ventajas el tener un virus en frío como método para distribuir los genes sanos a las vías respiratorias.

- 1996 Empezó un estudio de terapia genética en la Universidad de Stanford. Estos investigadores también están usando la AAV para distribuir los genes sanos a los senos de los individuos con FQ.

Los investigadores de la Universidad de Iowa encontraron la primera evidencia para explicar porqué la gente con FQ es más receptiva a las infecciones bacterianas crónicas, como la Pseudomonas. Descubrieron que una sustancia que se produce de forma natural y que normalmente nos protege de las bacterias peligrosas no puede funcionar correctamente en los individuos con FQ. (Aparentemente, esto es debido a la gran concentración de sal en la parte exterior de las células). Esta interesante investigación puede llevar enteramente a nuevas estrategias de tratamiento de la Fibrosis Quística.

Más de 100 individuos con Fq en los Estados Unidos (152 en todo el mundo) han recibido su primer tratamiento experimental de terapia genética.

- 1997 El CPX, un nuevo e innovador fármaco de vía oral para la FQ, se aprobó para la Fase I de pruebas clínicas en individuos con FQ por la FDA. El CPX aparece para corregir la producción de proteína defectuosa del gen de FQ (CFTR).

Los científicos de la Fundación identificaron en la Universidad de Pennsylvania una molécula simple (HBD-1) la cual puede explicar la conexión entre las células defectuosas de la FQ y las infecciones crónicas y fatales de los pulmones.

En asociación con la Universidad de Washington, Seattle, y la corporación PathoGenesis, la Fundación lanzó un proyecto que fue el primero de su clase en el cual los investigadores están mapeando la estructura genética (genoma) de la bacteria Pseudomonas aeruginosa. Este mapa genético ofrecerá información revolucionaria que llevará a desarrollar nuevos fármacos para las personas con FQ. Además, la ordenación está siendo ofrecido a investigadores de todo el mundo a través de la World Wide Web en: [www.pseudomonas.com](http://www.pseudomonas.com).

La FDA aprobó el fármaco TOBI (solución para la inhalación tobramicina). En las pruebas clínicas, esta versión reformulada de un antibiótico común mejoró la función pulmonar en pacientes con FQ y redujo el número de días de estancia en el hospital. Los beneficios de TOBI son que puede ser distribuido en una dosis más concentrada directamente al lugar de la infección pulmonar y que está libre de preservativo. El desarrollo de TOBI debe llevar a una larga línea de otros antibióticos aerosolizados para la gente con FQ.

- 1998 El innovador Programa de Desarrollos Terapéuticos fue creado para proporcionar fondos compensatorios para las compañías de biotecnología para estimular el desarrollo de nuevas terapias para las personas con FQ. Además, este programa proporciona la infraestructura necesaria para llevar a cabo las pruebas clínicas de FQ en las primeras fases.

## LA TERAPIA GENÉTICA Y LA FQ

### La meta de la Terapia genética para la FQ...

La terapia genética ofrece la mejor esperanza de ser un tratamiento que salve la vida ya que ataja la causa raíz de la Fibrosis Quística (FQ) , en vez de sólo tratar los síntomas. Al final, los científicos deben ser capaces de añadir suficientes genes normales a las vías respiratorias para corregir una cantidad significativa de células defectuosas. El tratamiento genético necesitará ser

repetido cada pocos meses hasta que los científicos identifiquen y curen las 'células madre' que producen las células de CF defectuosas.

### **Antecedentes...Los pasos clave**

Cuando los científicos descubrieron el gen defectuoso que causaba la FQ en 1989, ellos tenían el 'fármaco' para curar esta enfermedad. Ellos debían entonces determinar el mejor sistema de distribución (o vector) para administrar el 'fármaco'.

- Un año después, en 1990, dos equipos de investigadores estaban preparados para corregir las células de FQ –en probetas de laboratorio- añadiendo copias del gen normales. Este fue el mayor paso hacia la terapia genética para la FQ.
- La siguiente época de avances fue en la primavera de 1993 cuando se le dio a un individuo con FQ la primera dosis experimental de un tratamiento de terapia genética. Este estudio fue impulsado por el doctor Ronald G. Crystal en el Instituto Nacional de Salud (NIH) y respaldado por la Fundación de Fibrosis Quística. Tal investigación representó un hito en la historia de la FQ porque marcó la primera vez que los científicos fueron capaces de probar una nueva tecnología en individuos con esta enfermedad.
- Los científicos respaldados por la Fundación de la Universidad de Iowa consiguieron otro hito en octubre de 1993 cuando determinaron que el tratamiento genético había reparado las células defectuosas de FQ. Esta es la primera vez que el defecto básico fue corregido en individuos con esta enfermedad.

### **Como trabaja la terapia genética...**

- Los científicos de FQ fabrican genes normales en el laboratorio utilizando tecnología vanguardista.
- Muchos equipos de investigadores respaldados por la Fundación están intentando desarrollar sistemas de distribución de genes innovadores para determinar la mejor forma de depositar estos genes sanos, tales como virus modificados, liposomas (cápsulas de grasa), y vectores sintéticos.
- La estrategia inicial usa un adenovirus modificado para actuar como una furgoneta de reparto, depositando los genes normales directamente a las células de las vías respiratorias dañadas por la FQ. En estos experimentos, los investigadores están distribuyendo el adenovirus como gotas nasales, o lloviznándolo en un broncoscopio (tubo flexible) para alcanzar las células de FQ que revisten las vías respiratorias. Imaginaron que la terapia genética para la FQ podría ser administrada con aerosol eventualmente.
- Estas recientes pruebas probaron la seguridad y eficiencia del sistema de distribución con adenovirus. Se controló a los pacientes para detectar si el gen normal de FQ se había activado. En ese caso, el gen produciría una proteína normal que es vital para la salud de las células que revisten la región respiratorio. No se espera que los tratamientos mejoren la función pulmonar todavía, porque sólo es tratada una pequeña porción de las vías respiratorias.

### **La investigación de terapia genética de FQ ahora está en marcha...**

Se llevan a cabo por parte de los científicos de la Fundación nueve estudios de investigación de terapia genética con humanos. Seis de estos estudios están utilizando el adenovirus como sistema de distribución de los genes sanos a cada pulmón o tejido nasal y se llevan a cabo en: Centro Médico de Nueva York Hospital-Cornell; la Universidad de Iowa/Universidad de Washington, Seattle; la Universidad de Pennsylvania; la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill; la Universidad de Cincinnati; y el hospital flotante para niños de el Centro Médico de Nueva Inglaterra/el Hospital General de Massachusetts/Centro Médico de la Universidad de Massachusetts.

- El centro de la CFF para el desarrollo de programas de investigación en la Universidad de Alabama en Birmingham es el primero en este país en usar liposomas como un vehículo para distribuir genes. En este estudio, los científicos están dando con aerosol el tratamiento de liposomas, que contienen los genes sanos, directamente a las vías respiratorias de cada individuo con FQ.
- Los investigadores de la Universidad John Hopkins, en conjunción con la Corporación 'Targeted Genetics', están probando el sistema de distribución AAV (virus adeno-asociado) en personas con FQ. El AAV está pensado para que tenga algunas ventajas sobre los virus fríos como un método

de distribución de los genes sanos. En otro estudio usando el AAV, los investigadores de la Universidad de Stanford también están distribuyendo genes sanos a personas con FQ.

- Los científicos de FQ son pioneros en una nueva era de investigación médica; entonces, deben desarrollar muchos sistemas de distribución de genes para determinar el más efectivo. Los resultados de estos experimentos iniciales han dado a los investigadores mucho ánimo de que la terapia genética de la FQ funcionará. Sabemos que el gen puede ser transferido a salvo a las vías respiratorias con Fq y se entregará. Ahora, los investigadores están recabando información de estos experimentos y están refinando los métodos de distribución para llevar los genes sanos a las células dañadas, y están creando nuevas generaciones del adenovirus inicial.
- Hasta la fecha, más de 100 individuos con FQ en los Estados Unidos (152 en todo el mundo) han tenido su primer tratamiento experimental de terapia genética.

### **Centros de Investigación de terapia genética CFF-NIH...**

- El Congreso de los Estados Unidos asignó 40 millones de dólares al NIH para establecer nueve centros de terapia genética. Inicialmente, los científicos están llevando a cabo estudios experimentales y de viabilidad para desarrollar una tecnología de terapia genética. La Fundación también aportó 10 millones de dólares para dar soporte a la investigación en estos centros.

Siete de los nueve centros de terapia genética para la FQ están localizados en los RDPs establecidos por la Fundación: La Universidad de California, San Francisco; la Universidad de Cincinnati; la Universidad John Hopkins; la Universidad de Iowa; la Universidad de Pennsylvania; la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill; la Universidad de Washington, Seattle. Los otros dos centros están en la Universidad Baylor y en la Universidad Cornell.

### **Que hay por delante...**

Junto al desarrollo de un mejor sistema para la distribución de los genes, los científicos de Fq deben también determinar la duración de la vida de las células pulmonares afectadas e identificar las 'células padre' que producen las células de FQ. También deben averiguar cuánto dura el tratamiento con genes y cada cuanto debe ser repetido.

Los científicos de FQ están esperanzados de que alguna de las tecnologías desarrolladas con la terapia genética para tratar las vías respiratorias sea adaptada para tratar otros órganos afectados por la FQ. Los primeros experimentos de terapia genética cubren las células pulmonares porque son las células más accesibles y porque el daño en la función pulmonar de la FQ es el problema más común en la vida con FQ.