

CUADERNOS - F. Q.

Nº 42

Traducción realizada por Gloria Gomez de la Asociación Madrileña de un artículo extraído de la revista SVB Adult Cystic Fibrosis Committee of Québec, nº 25 Noviembre 2000, para la Federación Española contra la Fibrosis Quística para uso de sus miembros.¹

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

Marzo 2001

REPASO DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE FIBROSIS QUISTICA DE 1999-2000

Estamos en el año 2000. El mapa del genoma humano acaba de ser completado y los investigadores están hablando ahora sobre la posibilidad de curar enfermedades mortales tales como el cáncer. Por otro lado, todavía hay miles de personas con fibrosis quística que están luchando contra los síntomas de esa terrible enfermedad. ¿Cómo está de avanzada la investigación de la fibrosis quística? La pregunta parece más relevante que nunca.

El gen que es esencial para la prevención de la fibrosis quística fue identificado en 1989 y se llama el gen de la F.Q. Controla la síntesis de una proteína conocida como CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Cuando el Dr. Lap-Chee Tsui del Hospital para niños enfermos de Toronto clonó este gen, su socio, el Dr. John Riordan, se dio cuenta inmediatamente de que la estructura de esta proteína era similar a la de una familia de proteínas involucradas en el transporte de células. Sabiendo que las secreciones de los pacientes con fibrosis quística, especialmente las secreciones de su sudor, eran ricas en sodio, los investigadores inmediatamente se interesaron por la función de la CFTR en el transporte de los iones de cloro. Durante los últimos 10 años, muchos investigadores han confirmado que la CFTR juega un papel clave en el transporte de los iones de cloro y regula el transporte de sodio y agua. Aunque muchos investigadores han sugerido que la CFTR podría transportar otras sustancias, tales como glutatión y ATP, muchos estudios han descubierto que la función principal de la CFTR parece ser el transporte de los iones de cloro, que ayudan a regular el transporte del sodio y del agua. El principal desafío de la investigación actual es establecer una conexión entre esta regulación defectuosa del transporte de sodio y agua, y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad en el aparato respiratorio y en los órganos afectados por la fibrosis quística, todos ellos formados de tejidos compuestos por estructuras cilíndricas cubiertas con células epiteliales que segregan un fluido rico en proteínas, particularmente mucina (principal sustancia componente del moco). Una célula epitelial es una célula que recubre el tejido y la parte apical de los lados que están por encima de la superficie. Los órganos de este tipo que son

¹ 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.

afectados por la fibrosis quística son las cavidades nasales, los pulmones, el páncreas, el hígado, los intestinos y las glándulas sudoríparas y, en los hombres, los vasos deferentes.

En 1997, el Dr. Welsh y su equipo demostró que las células epiteliales que son deficientes en CFTR producían secreciones ricas en sodio, y que el sodio de estas secreciones podía neutralizar sustancias antimicrobianas que se encuentran de forma natural en las secreciones bronquiales. Ellos propusieron la hipótesis de que las infecciones respiratorias características de la fibrosis quística eran causadas por esta neutralización de las secreciones epiteliales. Por otro lado, en los últimos tres años, muchos grupos han demostrado que las concentraciones de sodio de las secreciones en los pacientes con fibrosis quística y las de las personas sanas no eran necesariamente diferentes. Por lo tanto ¿por qué un déficit de CFTR en las células epiteliales provocan manifestaciones de fibrosis quística?

La respuesta a esta pregunta puede que se encuentre en el análisis del trabajo del Dr. Richard Boucher de la Universidad de Carolina del Norte, que publicó sus hallazgos en "CELL", una prestigiosa revista médico-científica, en Diciembre de 1998. Utilizando muestras de cultivos de tejido in vitro, el Dr. Boucher demostró claramente que no hay ningún incremento en las concentraciones de sodio de las secreciones epiteliales de los tejidos con déficit de CFTR. Sin embargo, hay un déficit de agua y un notable adelgazamiento de la capa de secreciones que recubre el epitelio del tejido afectado por la fibrosis quística. Además, demostró que el déficit de CFTR provoca un vaciamiento tan severo de la capa de líquido periciliar, que los cilios, que normalmente barren el polvo y las bacterias de las paredes de las vías respiratorias, son incapaces de hacerlo. El descubrimiento más interesante es que el equipo del Dr. Boucher fue capaz de corregir esta incapacidad para limpiar añadiendo agua y sodio al líquido de la superficie del epitelio in vitro.

¿Cómo pueden conducirnos estas observaciones a nuevos tratamientos eficaces para la fibrosis quística? Los descubrimientos abren la puerta a tres posibles vías:

- 1) El camino terapéutico más directo sería corregir el déficit de CFTR por medio de la terapia génica. Esta opción se discute más adelante.
- 2) Dado que la imposibilidad de la CFTR para encubrir los iones de cloro, la estimulación de otros canales de cloro podría compensarlo, y consecuentemente, corregir el problema del déficit de agua. Hay canales de iones de cloro que son independientes de la CFTR; se estimulan con agentes purinérgicos. Estos agentes, también conocidos como ATP y UTP, han sido sintetizados en el laboratorio y mejorados para prolongar su acción cuando se administre a pacientes.
- 3) Un acercamiento terapéutico que se están desarrollando en muchos laboratorios, incluso en el laboratorio del Dr. Boucher y del Dr. Yves Berthiaume en el Pabellón Hôtel-Dieu del Centro Hospitalario de la Universidad de Montreal (CHUM), consiste en bloquear la absorción de sodio que realiza el epitelio del paciente. Haciendo esto, estos investigadores consiguieron automáticamente bloquear la absorción de agua y corregir, al menos parcialmente, disminuir el líquido de la superficie epitelial. Entre las estrategias utilizadas para bloquear la absorción de sodio son los productos químicos tales como la amilorida y otros agentes los que resultan más eficaces.

La terapia génica sigue siendo un remedio muy atractivo, aún después de 11 años de esfuerzos, esta estrategia terapéutica sigue todavía sin perfeccionarse. Además, en 1999, después de la muerte de un joven adulto que recibía terapia génica para una enfermedad genética diferente, la Universidad del Estado de Pennsylvania cerró uno de sus programas más grandes de terapia génica y paralizaron la investigación de este tipo de terapia para la fibrosis quística. Sorprendentemente, a pesar de estas terribles noticias sobre terapia génica, se están desarrollando algunos programas alentadores en este campo y muchos investigadores piensan que es una posible terapia alternativa. Subvencionado por la Fundación de Fibrosis Quística Canadiense, el Dr. Jim

Hugh de la Universidad de Toronto acaba de desarrollar un vector que puede transportar el gen F.Q. directamente al tejido epitelial afectado por esta enfermedad. La ventaja de este vector es que su único objetivo son las células con déficit de CFTR. Atacar los tejidos relevantes podría ayudar a conseguir un mayor control de las zonas de producción de CFTR y limitar la inflamación asociada con el vector. John Edelhardt de la Universidad de Iowa también hizo un importante descubrimiento. Demostró la importancia de un sistema enzimático conocido como proteosoma en las células epiteliales para aumentar la eficacia de la transformación y emisión de genes enviados a las células. Estos descubrimientos abren la puerta a nuevos métodos farmacológicos, que pueden aumentar significativamente la creación de un gen después de la terapia génica sin tener que incrementar la cantidad de vectores que provocan la inflamación como efecto secundario.

Hay muchos otros descubrimientos terapéuticos muy interesantes en fibrosis quística, tales como el CPX, dextran en aerosol, inhibidores neutrofil elastase y nuevos regímenes antibióticos. Puede conseguir más información sobre estas mejoras terapéuticas consultando a los directores de las clínicas de fibrosis quística. También la Fundación de Fibrosis Quística de Canadá (www.ccff.ca) puede suministrar más información o ayudarle con su investigación. Para finalizar, Santé Vous Bien (SVB) es una fuente excelente de información sobre investigación en fibrosis quística.