

CUADERNOS - F. Q.

Nº 17

Traducción de Antonio Gabaldón para la Federación Española contra la Fibrosis Quística para uso de sus miembros. ¹

Traducción del Artículo "CPX: A New "Gene-Assist" Drug" extraído del boletín nº51 (Feb-1998) de la iacfa.

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

Julio 1999

CPX: Un nuevo medicamento del tipo "Gene-Assist"

El CPX (8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina) fue descubierto por Harvey Pollard y Kenneth Jacobson, Doctores del Instituto Nacional para la Diabetes y otras alteraciones digestivas infantiles (NIDDK) del Instituto Nacional para la Salud (NIH). CPX es un nuevo medicamento del tipo "Gene-Assist". Datos preclínicos previos del NIH indicaron que CPX interacciona directamente con el mutante delta F508 CFTR, promoviendo así el transporte del ion cloro. Actualmente, nuevos datos presentados por el Dr. Pollard el 25 de octubre de 1997, en la undécima conferencia de Fibrosis Quística de Norteamérica en Nashville (Tennessee). Indican que CPX mejora el tráfico de CFTR.

El CFTR se fabrica en el citoplasma de las células epiteliales del pulmón. Para poder regular la secreción del ion cloro la proteína CFTR necesita trasladarse a la membrana celular posicionándose correctamente alineándose en las vías respiratorias. Este proceso es denominado Tráfico. A medida que CFTR atraviesa la membrana

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.

se le unen diversas moléculas de azúcares por un proceso denominado glicosilación. Debido a que la mutación delta 508 en CFTR carece de un aminoácido del tipo Fenilalanina, tiene una conformación tridimensional anormal. Esta estructura anormal causa dos defectos funcionales: El primer defecto es un tráfico anormal del mutante delta-508-CFTR. La mayor parte de los mutantes delta-508-CFTR son reconocidos como anormales por el sistema de control de calidad de síntesis celular. A consecuencia de esto la mayor parte de las moléculas de CFTR son destruidas antes de que termine el proceso de glicosilación y alcance su correcta localización en la membrana. A pesar de ello, una pequeña fracción de los mutantes delta-508-CFTR consiguen alcanzar la localización correcta. El segundo defecto es una reducción en el transporte de cloro por parte de CFTR. La pequeña fracción de CFTR que alcanza la correcta localización es incapaz de transportar iones cloro a las vías respiratorias.

CPX es la única medicación para FQ que mejora el tráfico de CFTR y le permite así mismo transportar iones cloro. Un aspecto atractivo de esta medicación es que puede ser suministrada oralmente. Esto ahorra el problema de la terapia IV o mediante el uso de nebulizadores. Este medicamento hace su trabajo no solo en los pulmones si no en todas las células. A pesar de que probablemente sea incapaz de restablecer la función pancreática, parece que puede ayudar al hígado.

“Un aspecto atractivo de este medicamento es que puede ser administrado por vía oral.”

Se necesita contestar todavía a un gran número de incógnitas antes de que CPX pueda ser administrado a pacientes FQ. Se ha demostrado que trabaja eficientemente en cultivos celulares y en algunos estudios con animales. Un estudio de Fase I está siendo llevado a cabo en cinco centros distintos.

**CENTROS FQ QUE ESTÁN REALIZANDO
ENSAYOS DE FASE I CON CPX**

University of Iowa Hospitals and Clinics CF Center
Persona de contacto: Mary Teresi, PharmD
Teléfono: (319) 335-7555

University of Washington and Children's Hospital CF Center
Persona de contacto: Sharon McNamara, MN
Teléfono: (206) 527-3921

The LeRoy Matthews CF Center, Rainbow Babies & Children's Hospital
Persona de contacto: Kate Hilliard
Teléfono: (216) 844-7489

The Emory University CF Center, Egleston Children's Hospital
Persona de contacto: Mark R. Weatherly, M.D.
Teléfono: (404) 727-5728

Stanford CF Center, Lucille Packard Children's Hospital
Persona de contacto: Ann Harkins, Ph.D., FNP
Teléfono: (415) 723-5193

El propósito de este estudio de fase I es determinar la seguridad de este medicamento y su farmacocinética, midiendo su absorción por parte del organismo y cuanto tiempo ha de prolongarse su administración para que sea efectiva. Generalmente estos estudios son realizados en voluntarios sanos, es decir que no poseen la enfermedad tratada. Los pacientes con la enfermedad son tratados en los estudios de fase II. Se hizo una excepción en este caso ya que CPX podría causar efectos secundarios en personas sanas (aceleración del pulso cardíaco, diarrea). Sin embargo los voluntarios de la fase I del estudio deben ser casi sanos ($FEV_1 > 70\%$), deben de tener la forma genética más común de FQ (dos copias del delta-F508) y tener 18 años o más. Los voluntarios para el estudio solo toman una dosis una vez y se les toma muestras de sangre varias veces durante las 24 horas siguientes a la administración del medicamento. Otro método

interesante para medir los resultados de la medicación será un test del sudor, ya que si el medicamento

“Otro método interesante de medir los resultados de la medicación será un test del sudor,.....”

funciona adecuadamente normalizará los valores de este test. Las medidas de las diferencias de potencial nasal también se efectúan, ya que son una medida de medir el transporte de sales a través de la membrana nasal reflejando una corrección del defecto básico. Esta medición se efectúa situando un pequeño catéter en la punta de la nariz y vertiendo pequeñas cantidades de soluciones salinas de diferente concentración para medir el flujo de iones a través de las membranas nasales.

“.....CPX mejora el tráfico de CFTR.”

Esperamos que este estudio de fase I se termine en un plazo de 3 o 4 meses. Una vez se analicen los datos, y se demuestre que el medicamento es efectivo, planearemos un estudio en fase II ensayando los beneficios de esta medicación en un mayor número de pacientes, esto ocurrirá en aproximadamente un año a partir de ahora.

Hasta que la terapia génica no esté disponible, habrá una necesidad urgente de medicamentos que mejoren el tráfico de CFTR, y que estimulen también el transporte de iones Cl por parte de CFTR. CPX es el único medicamento en desarrollo que mejora el tráfico de CFTR permitiendo también el transporte de iones cloro por parte de esta proteína.

Mark R. Weatherly, M.D

Profesor asistente de La división de Medicina Pediátrica y Fibrosis Quística.

Director asociado del Centro para Fibrosis Quística.