



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA
CURSO 2022-2023
JULIO

Fibrosis quística: el canal CFTR como diana terapéutica

Silvia Chinaa Pérez

Tutora: Teresa Míguez Viñas

Índice

1. Abstract.....	3
2. Resumen	3
3. Abreviaturas.....	4
4. Introducción	5
4.1 Características y funciones de los canales iónicos	5
4.2 Canalopatías	7
4.3 Fibrosis quística	8
5. Objetivos.....	10
6. Metodología	10
7. Resultados y discusión	11
7.1 Canal CFTR	11
7.1.1 Estructura de la proteína.....	11
7.1.2 Biosíntesis proteica.....	12
7.1.3 Tipos de mutaciones de CFTR asociadas a FQ	13
7.2 Tratamientos utilizando CFTR como diana terapéutica.....	15
7.2.1 Moduladores de CFTR	15
7.2.2 Otros tratamientos	18
8. Conclusiones	20
9. Bibliografía.....	21

1. Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a chronic genetic disease caused by mutations in the CFTR gene, which encodes a protein that acts as a chloride ion channel, also known as CFTR. Genetic alterations of this protein leading to CFTR dysfunction or absence, can cause a variety of symptoms in different organs including the accumulation of thick mucus in the lungs, pancreas and other tissues. Until a few years ago, CF treatment focused on alleviating symptoms and preventing infections. However, in the last decade, new compounds known as CFTR modulators have been developed, making significant advances in the treatment of this disease. However, there are still certain mutations that cannot benefit from these modulators, and currently, new therapies are being investigated using CFTR as a therapeutic target.

Keywords: Ionic channel, channelopathies, cystic fibrosis, CFTR, CFTR modulators.

2. Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética crónica causada por mutaciones en el gen CFTR, responsable de la síntesis de una proteína que actúa como canal iónico de cloro, conocido también como CFTR. La alteración que se produce sobre la proteína, llevando a su disfunción o ausencia, causa una variedad de síntomas en diferentes órganos, entre ellos la acumulación de moco espeso en pulmones, páncreas y otros tejidos. Hasta hace unos años, el tratamiento que se utilizaba se centraba en aliviar los síntomas y prevenir las infecciones, pero en esta última década, se han desarrollado nuevos compuestos conocidos como moduladores de CFTR que han generado grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, aún existen ciertas mutaciones que no pueden beneficiarse de estos moduladores y hoy en día se siguen investigando nuevas terapias utilizando CFTR como diana terapéutica.

Palabras clave: Canal iónico, canalopatías, fibrosis quística, CFTR, moduladores del CFTR.

3. Abreviaturas

ABC: Transportadores dependientes de ATP

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

ASL: Líquido superficial de las vías aéreas

ATP: Adenosintrifosfato

AVV: Virus adenoasociados

CFTR: Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ENaC: Canal de sodio epitelial

FQ: Fibrosis quística

HCO₃⁻: Bicarbonato

NBD: Dominio citosólico de unión a nucleótidos

PKA: Proteína quinasa A

RD: Dominio regulador

RE: Retículo endoplasmático

TMD: Dominios transmembrana

4. Introducción

4.1 Características y funciones de los canales iónicos

Las membranas celulares poseen unas estructuras similares a los poros, formadas por proteínas conocidas como canales iónicos. La función de estos canales es permitir el paso de iones, tanto dentro como fuera de las células o de los orgánulos celulares. Este flujo de iones genera corrientes eléctricas que son cruciales en procesos fisiológicos como la transducción de señales, liberación de neurotransmisores, contracción muscular o secreción de hormonas, pero también en otras actividades celulares como la regulación del volumen, el crecimiento o la motilidad (1).

Los canales iónicos son proteínas integrales de membrana que pueden estar formados por una o varias subunidades, que se disponen formando un poro central. Pueden estar formadas por una misma subunidad, dando lugar a canales homoméricos o por subunidades distintas, es decir heteroméricos (2).

En general todos los canales presentan tres elementos estructurales principales:

- i) Una compuerta, que abre y cierra el poro del canal.
- ii) Unos dominios sensores del estímulo que activa el canal.
- iii) Un filtro de selectividad, que hace que sean selectivos a un tipo de ion (1).

Los canales iónicos se pueden clasificar en base a diferentes parámetros. En función del estímulo que los activa se pueden distinguir: canales activados por voltaje, como los canales de Na^+ y K^+ que dan forma al potencial de acción en las neuronas, canales activados por ligando, como es el caso de los receptores de neurotransmisores que encontramos en los terminales sinápticos de las neuronas, o canales activados por mediadores intracelulares (como Ca^{2+} , ATP, proteínas G, nucleótidos cíclicos, proteínas quinasas...). También existen canales que son

activados por factores físicos como la presión, la temperatura o la luz (Figura 1) (3).

Además, los canales iónicos también pueden ser clasificados según su selectividad: existen canales de Ca^{2+} , canales de Cl^- , canales de K^+ , canales de Na^+ o también pueden ser canales catiónicos, que permiten el paso de varios iones de carga positiva o aniónicos, con carga negativa (4).

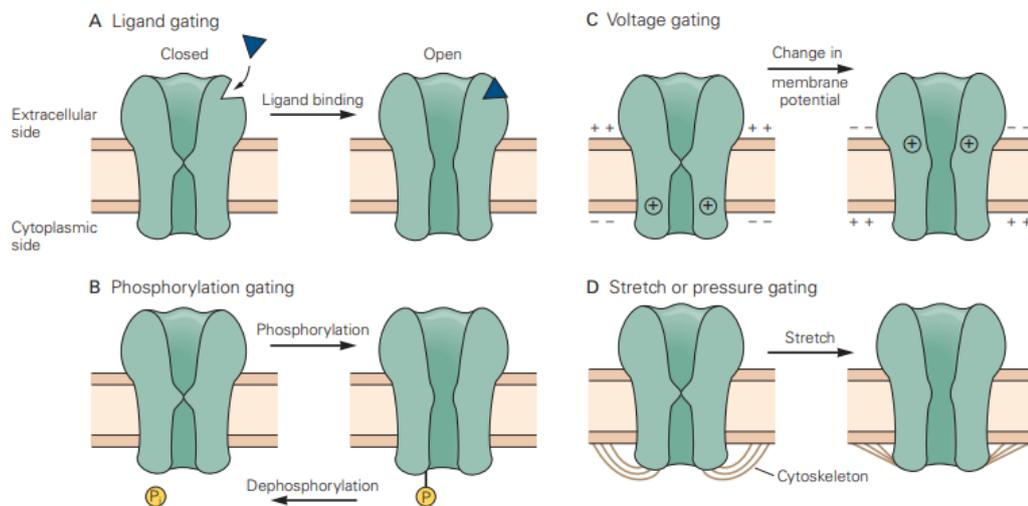


Figura 1. Representación de algunos tipos de activación de los canales iónicos: A) activación por ligando, B) modulación de la activación de los canales por fosforilación de este, C) activación por cambios en el voltaje o D) por cambios de presión (2).

Los canales iónicos se pueden encontrar en dos estados principalmente: un estado activado, cuando el estímulo que activa el canal produce cambios conformacionales en la proteína que llevan a la apertura del poro, y un estado de reposo, en ausencia de estímulo. Además, existen algunos canales que pueden presentar un tercer estado denominado estado de inactivación o desensibilización, como es el caso de los canales de sodio activados por voltaje que participan en los potenciales de acción de las neuronas. El estado de inactivación de este tipo de canales ocurre tras haberse abierto mediante el estímulo y la proteína no puede volver a activarse hasta que pasa un determinado tiempo, ya que el canal debe regresar al estado de reposo antes de volver al estado activado (1).

4.2 Canalopatías

Debido a la importancia de los canales iónicos en multitud de funciones fisiológicas, alteraciones en el funcionamiento de estos, por ejemplo, a causa de mutaciones en los genes que codifican estas proteínas, pueden generar enfermedades que se conocen con el término de canalopatías.

La presentación clínica de la enfermedad varía según el tipo de mutación y sus efectos funcionales en la actividad del canal, así como la ubicación celular y subcelular de la proteína. En ocasiones, la diversidad de los síntomas resulta difícil de explicar, ya que, además de la mutación en un gen específico que causa la enfermedad, puede haber interacciones con otros genes y condiciones de vida que influyen en el desarrollo de esta (5).

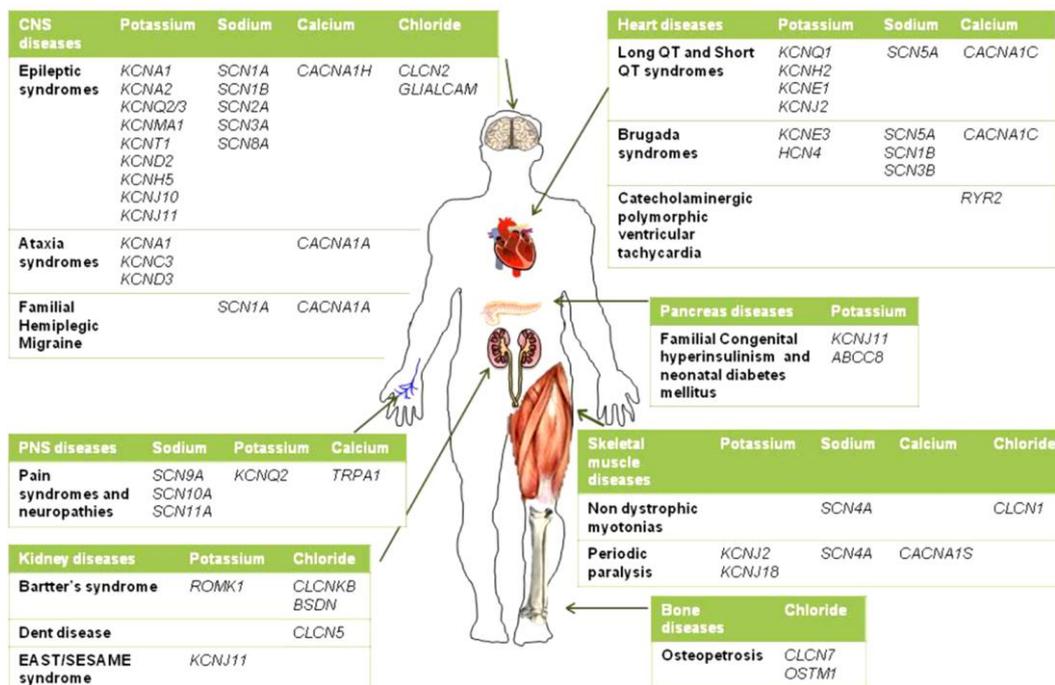


Figura 2. Esquema que muestra las principales canalopatías del SNC, SNP, músculo esquelético, corazón, riñón, páncreas y hueso (5).

La mayoría de las mutaciones heredadas causan cambios en las características biofísicas de los canales iónicos, como la activación dependiente del estímulo, la cinética del canal, la capacidad de conducir iones, la selectividad iónica o la regulación a través de vías de señalización. Pero también pueden afectar a su expresión en la membrana plasmática.

En la Figura 2 se pueden observar algunos ejemplos de canalopatías con los respectivos canales iónicos afectados. En el sistema nervioso, las mutaciones que provocan una pérdida de función en los canales de K^+ o Cl^- o mutaciones que generan una función excesiva en los canales de Ca^{2+} o Na^+ suelen dar lugar a trastornos de hiperexcitabilidad, como epilepsia o miotonía. Otro ejemplo son las mutaciones que producen una pérdida de función de los canales de K^+ del corazón y que se asocian con el síndrome del QT largo, que aumenta el riesgo de sufrir arritmias (5,6).

En los últimos años, el esfuerzo científico se ha centrado en desarrollar terapias dirigidas que modifiquen la función del canal defectuoso que provoca la canalopatía, en lugar de tratamientos basados en paliar la sintomatología y complicaciones como se venía haciendo hasta ahora. Este trabajo se enfoca en un tipo de canalopatía, la FQ, así como en los últimos avances en tratamientos farmacológicos dirigidos al canal iónico asociado a esta enfermedad.

4.3 Fibrosis quística

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) del cromosoma 7, por tanto, para que manifieste la enfermedad, ambos progenitores deben ser portadores de la mutación del gen (7). El número de mutaciones asociadas a la FQ a fecha de 7 de abril de 2023 es de 719 variantes, según la *Clinical and Functional Translation of CFTR Foundation* (8).

La proteína CFTR es un canal de Cl^- que se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales del organismo y su disfunción afecta a distintos órganos. La sintomatología se manifiesta principalmente en los pulmones, páncreas, tracto gastrointestinal, conductos deferentes y glándulas sudoríparas, aunque la principal causa de morbilidad y mortalidad es debido a enfermedades de las vías respiratorias (7).

En la actualidad, la incidencia de la FQ parece estar disminuyendo en la mayoría de los países desarrollados, e incluso la proporción de pacientes adultos es mayor que en los niños. Se estima que existe un promedio de 1/3000 y 1/6000, ya que la supervivencia de los pacientes adultos ha experimentado mejoras significativas, con una estimación media de supervivencia de 56 años. Esto se debe principalmente a una mejora en el cribado neonatal y a los nuevos tratamientos enfocados en el canal CFTR, entre otras cosas (7,9). En España, los últimos datos registrados en el año 2020 establecen que existen 2505 pacientes con FQ, de los cuales un 44,73 % son niños y un 55,27 % son adultos y que la edad media de diagnóstico son los 4,8 meses (10).

Uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico en individuos tanto sintomáticos como asintomáticos es la prueba del sudor, que permite medir los niveles de cloruro, ya que las personas con FQ presentan niveles más altos debido a la disfunción del canal CFTR. Otro método muy utilizado es la detección de variantes patogénicas en el gen CFTR, para la que se utilizan kits de detección de mutaciones que se encuentran disponible en el mercado. Sin embargo, esta prueba solo sirve para las mutaciones más comunes, por lo que muchas mutaciones raras requieren de pruebas más exhaustivas mediante secuenciación del gen CFTR completo. Además, algunas personas pueden necesitar otras pruebas adicionales como por ejemplo la medición de la diferencia de potencial nasal (11).

Hasta hace unos años, el tratamiento para la FQ consistía en el uso de tratamientos para paliar los síntomas y las complicaciones, como por ejemplo el uso de la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, la limpieza de las vías respiratorias con broncodilatadores, mucolíticos, soluciones salinas hipertónicas y percusión torácica, para facilitar la excreción. También el uso de antiinflamatorios para la inflamación pulmonar, que, junto con el uso de antibióticos y la limpieza de las vías respiratorias, se disminuye el proceso inflamatorio, mejorando la función pulmonar y previniendo la insuficiencia pulmonar (12).

Sin embargo, en los últimos años ha habido un gran avance en el tratamiento de la FQ y existen ya varios fármacos diseñados para corregir los fallos en la función CFTR. En este tipo de fármacos dirigidos es en lo que se centra el presente trabajo.

5. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el canal CFTR y más concretamente, valorar este canal como diana terapéutica para el tratamiento de la FQ, estudiando los diferentes fármacos que se han desarrollado en estos últimos años.

6. Metodología

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica de diferentes artículos de carácter científico. Para su elaboración se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos como PubMed, AccessPharmacy, Google Scholar o Cystic Fibrosis Data Base (8). Las palabras clave empleadas fueron “canal iónico”, “canalopatía”, “fibrosis quística”, “CFTR”, “moduladores CFTR”, “farmacología”, así como sus equivalentes en inglés.

La selección de artículos se realizó en base a los siguientes criterios: que procediesen de revistas indexadas en la base de datos de Pubmed y que fueran publicaciones recientes, dando prioridad a artículos publicados en los últimos 10 años (2013-2023).

Por último, los artículos consultados en este trabajo fueron almacenados y clasificados utilizando el gestor de bibliografías Mendeley, para facilitar su posterior citación a lo largo del texto.

7. Resultados y discusión

7.1 Canal CFTR

7.1.1 Estructura de la proteína

La proteína CFTR es miembro de la familia de transportadores dependientes de ATP o transportadores ABC (del inglés *ATP-binding cassette*), la cual es la única proteína de esta familia que actúa como un canal iónico, encargándose del transporte de aniones como el Cl⁻ y el bicarbonato (HCO₃⁻), y también controla la función de otros canales iónicos (13).

Como se dijo anteriormente, el canal CFTR se encuentra en diferentes tejidos. En el tejido pulmonar, su principal función es regular el buen funcionamiento del aclaramiento mucociliar, para lo que es necesario la presencia del líquido superficial de las vías aéreas (ASL, del inglés *airway surface liquid*). El canal CFTR regula la composición y cantidad del líquido ASL, principalmente mediante su función en el transporte de Cl⁻, pero también mediante la regulación de otros canales como el canal de sodio epitelial (ENaC). En la FQ, CFTR es disfuncional, lo que produce una disminución del transporte de Cl⁻ y una reabsorción excesiva de Na⁺ fuera del ASL (debido a la desregulación del canal ENaC), provocando la reabsorción de agua y quedando esta capa deshidratada. En las glándulas sudoríparas, CFTR también juega un papel importante. En pacientes con FQ, CFTR no permite la reabsorción de Cl⁻, por lo que este ión se acumula y dificulta la reabsorción de Na⁺, aumentando la cantidad de cloruro sódico en el sudor (14).

Este canal está formado por una única cadena de aminoácidos y presenta dos dominios transmembrana (TMD1 y TMD2) que conforman el poro de permeación de iones. Cada dominio TMD está unido a un dominio citosólico de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2), dando lugar a dos mitades homólogas TMD-NBD. Ambas mitades están conectadas por un dominio regulador (RD) (15).

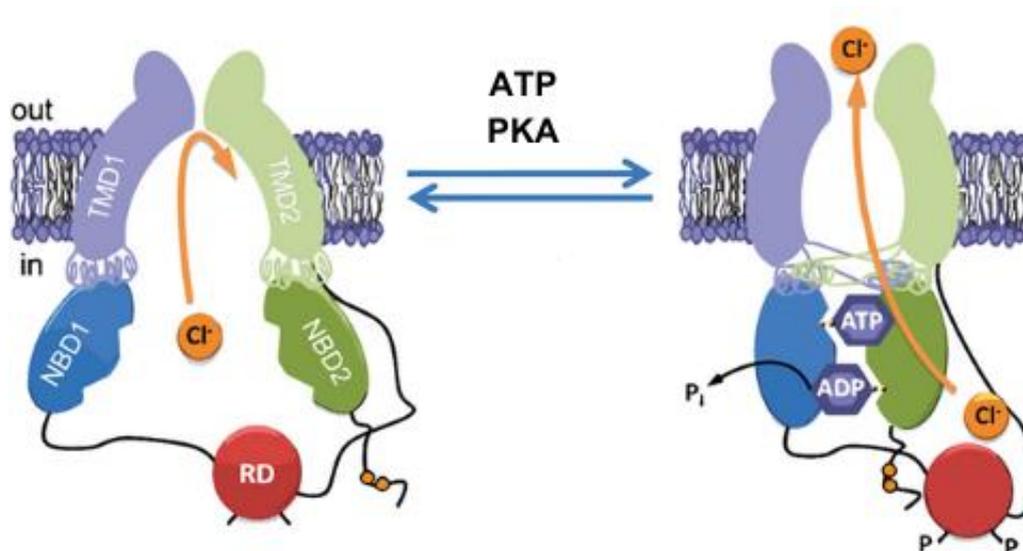


Figura 3. Estructura del canal CFTR y su mecanismo de activación (16).

La activación de CFTR está fuertemente regulada por dos procesos en los que participan los dominios NBD y RD (Figura 3). Por un lado, el dominio RD presenta unos sitios de fosforilación que deben ser fosforilados por la proteína quinasa A (PKA) para que el canal sea susceptible a ser activado. Una vez fosforilado, la activación se produce mediante la unión de ATP a los dominios NBD. Por otro lado, la hidrólisis de ATP por la capacidad catalítica de estos dominios lleva a el cierre del canal (17–19).

7.1.2 Biosíntesis proteica

La construcción e incorporación de la proteína en la membrana celular se produce en diferentes fases (Figura 4): primero comienza con la transcripción del gen CFTR en una sola hebra de ARN en el interior del núcleo celular, proceso por el cual se eliminan intrones quedando únicamente las regiones codificantes. Este ARNm, sale del núcleo celular hacia el retículo endoplasmático (RE), donde se produce la transducción del ARNm, incorporando los aminoácidos a la cadena polipeptídica para dar lugar a la proteína.

Una vez formada la proteína, sufre un proceso de maduración en el cual, mediante unas proteínas llamadas chaperonas, facilitan su plegamiento y

la llegada al aparato de Golgi. Si CFTR no se pliega correctamente, las chaperonas se encargan de reclutar ubiquitina-ligasas que ubiquitinan CFTR, dirigiéndose a la proteína mutada para su degradación (20).

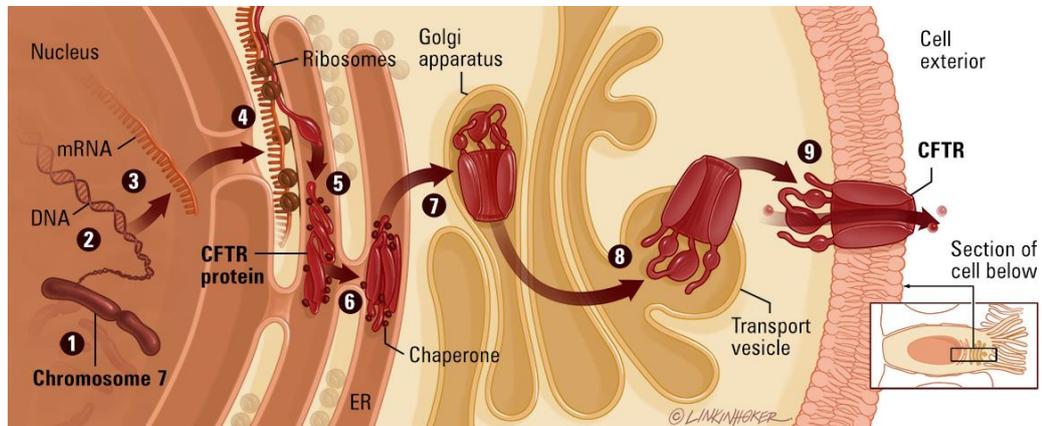


Figura 4. Proceso celular de la síntesis de la proteína CFTR (21).

7.1.3 Tipos de mutaciones de CFTR asociadas a FQ

Se han descrito 6 clases de mutaciones, en función de la fase de la biosíntesis proteica que está alterada:

- 1) **Clase I:** se produce un defecto en la síntesis de proteínas. En este tipo de mutaciones no se logra producir una proteína funcional debido a que un codón de parada prematuro (UAA, UAG o UGA) en el ARNm impide que la proteína se traduzca al completo. También puede ocurrir por cambios en el marco de lectura o por inserciones o deleciones (parcial o completa) en el gen. La mutación G542X es la más frecuente, afectando al menos uno de los alelos en el 4% de los pacientes con FQ (22,23).
- 2) **Clase II:** se produce un defecto de maduración de la proteína. La proteína se pliega mal, debido a alteraciones en el proceso de maduración y transporte de la proteína a la membrana, por lo que se forma una estructura anormal que es eliminada por el RE antes de llegar a la membrana celular. Presente en casi el 70% de las personas con FQ, F508del es la mutación más frecuente aunque, como veremos a continuación, también presenta características de otras clases (22,23).
- 3) **Clase III:** hay un defecto de activación. Estas mutaciones se encuentran en muchos casos localizadas en los dominios de unión al ATP (NBD1 y NBD2) y son conocidas como mutaciones *gating*. A pesar de producir niveles

normales de proteína en membrana, estas mutaciones disminuyen la probabilidad de apertura del canal. La principal mutación de esta clase es G551D, que suprime la activación dependiente de ATP, disminuyendo 100 veces la probabilidad de apertura del canal (22,23).

- 4) **Clase IV:** son mutaciones que producen defectos en la conductancia del canal CFTR. Los niveles de proteína en la membrana celular se mantienen, al igual que en el tipo de mutación anterior, pero se produce una disminución de la conducción de iones a través del canal. La mutación R117H es la más común de esta categoría entre la población caucásica (22,23).
- 5) **Clase V:** se produce una síntesis reducida de CFTR expresada en la membrana celular, reduciéndose la función del canal. Esto puede estar causado por cambios en el proceso de maduración del ARNm (*splicing*) o cambios puntuales en la región promotora del gen. La mutación A455E pertenece a esta categoría (22,23).
- 6) **Clase VI:** se genera una proteína inestable que presenta una vida media corta, ya que las mutaciones aumentan el proceso de endocitosis o reducen su retorno a la superficie celular. Un ejemplo es la mutación Q1412X (22,23).

Hay que añadir que una misma mutación puede tener características de más de una clase. Por ejemplo, la mutación F508del afecta principalmente al tráfico de la proteína (clase II), pero alrededor de un 3% consigue llegar a la membrana donde no es funcional, produciendo defectos en la activación (clase III) y la estabilidad del canal (clase VI) (22,23).

Las mutaciones de clase I, II y III, se conocen como “mutaciones con mínima función” por lo que producen un estado de la enfermedad más severo. Las mutaciones de las clases IV, V y VI se denominan “mutaciones con función residual” y en estos casos, la enfermedad suele presentarse de manera más tardía y menos grave (Figura 5) (23,24).

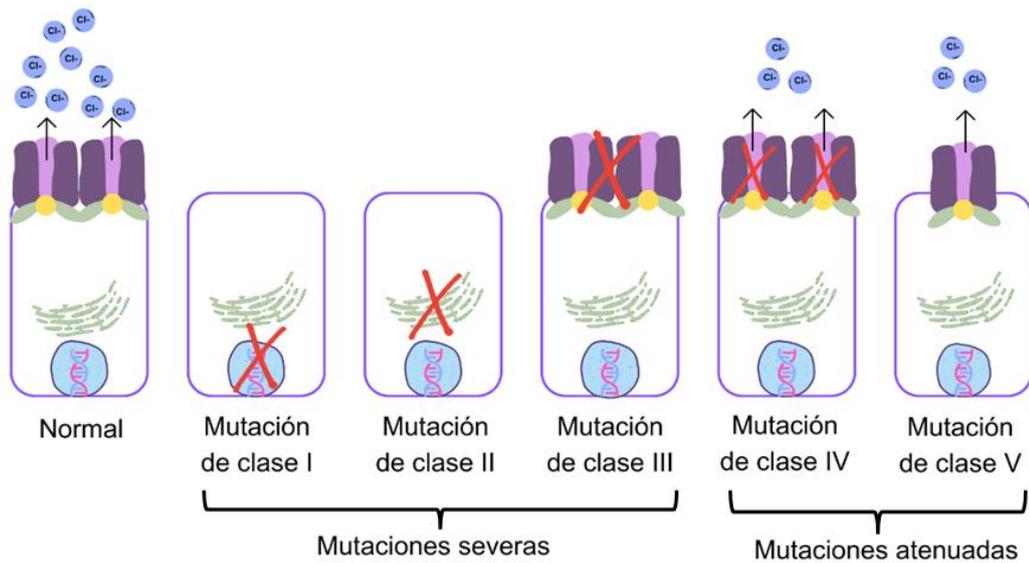


Figura 5: Clases de mutaciones del canal CFTR en la FQ.

7.2 Tratamientos utilizando CFTR como diana terapéutica

7.2.1 Moduladores de CFTR

Gracias a los progresos en el conocimiento de las diferentes clases de mutaciones de CFTR, se ha descubierto una nueva categoría de terapias denominadas moduladores, que son pequeñas moléculas de alta eficacia que interaccionan directamente con la proteína CFTR, siendo ésta la diana terapéutica (25).

Existen dos tipos principales de moduladores de CFTR. Por un lado, los potenciadores tienen la capacidad de aumentar la probabilidad de apertura del canal CFTR, lo cual los hace efectivos en mutaciones que presentan un defecto en su compuerta, como las pertenecientes a las clases III y IV. Por otro lado, los correctores se encargan de abordar mutaciones como las de clase II, mejorando el tráfico y transporte de la proteína CFTR hacia la superficie celular, estabilizando su estructura tridimensional, incluso en casos en los que la proteína está mal plegada (25,26).

Ivacaftor (VX-770):

Fue el primer fármaco aceptado para su comercialización tras ser aprobado por la EMA en 2012. Se trata de un potenciador de CFTR que se une a los dominios TMD, cerca de la compuerta del canal, favoreciendo su apertura y, por consiguiente, el transporte de iones, siendo muy eficaz en mutaciones de clase III y IV (27). Estudios demostraron una mejora sobre la función pulmonar, el aumento de peso y la calidad de vida de los pacientes (26,28). Ivacaftor se ha combinado con correctores de CFTR cuando existen mezcla de mutaciones (Tabla 1).

Lumacaftor (VX-809):

Se trata del primer corrector aprobado para su comercialización en 2015, como terapia combinada con Ivacaftor (Tabla 1). Está indicado para mutaciones de clase II, especialmente para pacientes homocigóticos con la mutación F508del, ya que actúa sobre el plegamiento de la proteína, evitando su degradación y permitiendo el traslado a la superficie celular (26,28). Esto lo consigue uniéndose a la interfaz de la membrana plasmática con el dominio TMD1 y estabilizando las hélices transmembrana que eran previamente inestables durante las primeras fases de la biogénesis (29).

Tezacaftor (VX-661):

Es un corrector de segunda generación, actuando de manera muy similar a Lumacaftor, con el mismo sitio de unión (29). Presenta mejores características farmacocinéticas, produce menos efectos adversos y menos interacciones farmacológicas que Lumacaftor. Aceptado para su comercialización en 2018 en combinación con Ivacaftor (Tabla 1), es útil tanto en pacientes homocigotos para F508del como en heterocigotos con una mutación con función residual (26,28).

Elexacaftor (VX-445):

Se trata de un corrector de clase III que actúa estabilizando la proteína CFTR, pero también favoreciendo su activación una vez llega a la membrana. Se une a los dominios TMD, próximo a una región que es crítica para la transmisión de los cambios conformacionales desde los sitios de unión de ATP hasta el poro del canal (30). Su combinación con Tezacaftor e Ivacaftor, ha sido la más potente hasta el momento (Tabla 1), presentando un efecto sinérgico que incrementa tanto la cantidad como la función de la proteína CFTR mutada. Por tanto, esta combinación es útil para pacientes con al menos una mutación F508del (26,28).

Estos cuatro moduladores comercializados son eficaces para algunos tipos de mutaciones, pero aún existen otras para las que es necesario investigar nuevos tratamientos. La terapia de Vertex Pharmaceuticals se encuentra actualmente en fase 3 (Tabla 1) y combina tres compuestos: el corrector Tezacaftor, otro nuevo corrector, Vanzacaftor (VX-121), y Deutivacaftor (VX-561), un potenciador derivado de ivacaftor que presenta menor tasa de eliminación y vida media más larga (31).

Tabla 1. Tratamientos utilizando moduladores de CFTR comercializados aprobados por la FDA y la EMA (32). *MR: mutación de función residual.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Clase de mutación	Fase de desarrollo
Ivacaftor	Potenciador	III y IV	Aprobado (Kalideko®)
Ivacaftor y lumacaftor	Potenciador y corrector	II	Aprobado (Orkambi®)
Ivacaftor y Tezacaftor	Potenciador y corrector	II/II o II/MR*	Aprobado (Symdeko®)

Ivacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor	Potenciador, corrector y corrector	II/II o II/otro	Aprobado (Trikafta® o Kaftrio®)
Vanzacaftor, Tezacaftor y Deutivacaftor	Corrector, corrector y potenciador	II/II o II/MR*	Fase 3

7.2.2 Otros tratamientos

Además de los moduladores del apartado anterior, actualmente se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas para tratar las clases de mutaciones donde, por ejemplo, no se llega a sintetizar la proteína o se degrada rápidamente (Figura 6).

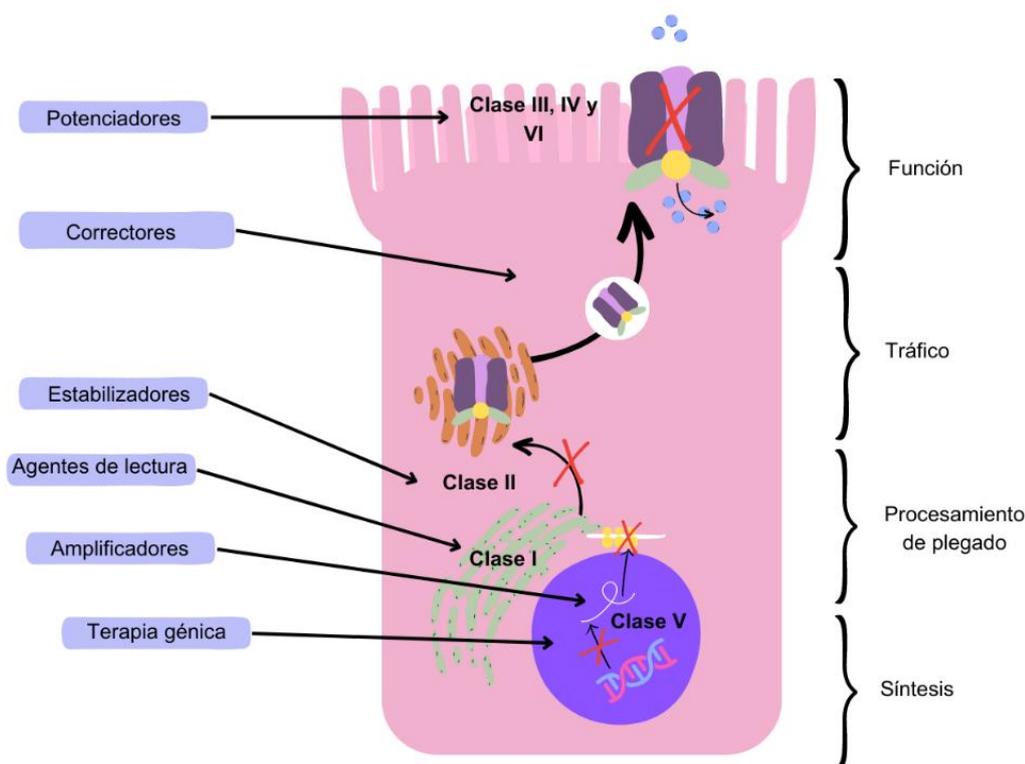


Figura 6. Tipos de tratamientos y su lugar de acción.

Para mutaciones de clase I, son interesantes los agentes de lectura, que inducen la sobre-lectura ribosómica mediante la incorporación de un aminoácido en el sitio del codón de parada prematuro, permitiendo la traducción de la proteína CFTR completa. Los amplificadores aumentan la expresión de ARNm de CFTR y, por tanto, la biosíntesis de la proteína, siendo especialmente útiles en pacientes con mutaciones de clase IV.

Para mutaciones que producen una proteína inestable en membrana como las de clase VI, se están desarrollando estabilizadores: moléculas que interfieren en el proceso de control de calidad de la proteína en la membrana plasmática y evitan que se produzca la ubiquitinación y como consecuencia, su eliminación (25,26) (Tabla 2).

Finalmente, los recientes avances en ingeniería genética han abierto la posibilidad de utilizar técnicas de terapia génica para el tratamiento de la FQ. Una de ellas implica el uso de virus modificados (generalmente virus adenoasociados, AVV) como vectores para administrar copias del gen CFTR a las células afectadas (33,34). También se está desarrollando una terapia de ARNm inhalado, que entrega copias de ARNm de CFTR directamente a las células pulmonares utilizando nanopartículas de lípidos (33,35) (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de otros tratamientos en estudio para restaurar la función CFTR (32).

Tipo de tratamiento	Mecanismo de acción	Fármacos
Agentes de lectura	↑ Lectura de la proteína con codón de parada prematuro	<ul style="list-style-type: none"> • Ataluren (Translarna™) (Fase 2 - interrumpido) • ELX-02 (Fase 2) • SPL84 (Fase clínica 1-2) • SPL23 (Fase preclínica)
Amplificadores	↑ Traducción de ARNm	<ul style="list-style-type: none"> • Nesolicaftor (PTI-428) (Fase 2 - interrumpido)
Estabilizadores	↑ Anclaje de CFTR a la membrana plasmática ↓ Ubiquitinación	<ul style="list-style-type: none"> • Cavosonstat (N91115) (Fase 2 - interrumpido)
Terapias genéticas	Vector de AAV para la administración de genes	<ul style="list-style-type: none"> • 4D-710 (Fase 1)
	Terapia de ARNm inhalada	<ul style="list-style-type: none"> • VX-522 mRNA (Fase 1) • Lunar®-CF (Fase 1)

8. Conclusiones

A pesar de los grandes avances que se han realizado a lo largo de estos últimos años en la FQ, existen aún muchas variantes genéticas para las que no existe aún un tratamiento específico. Estos pacientes serán la principal prioridad en las nuevas investigaciones sobre la enfermedad y la terapia génica tendrá un papel muy importante en los próximos años. Para alcanzar estos objetivos, seguirá siendo de gran importancia la investigación sobre el funcionamiento del canal CFTR, así como la caracterización de las diferentes mutaciones y sus efectos sobre el canal, ya que esto permitirá diseñar nuevos fármacos para una terapia más personalizada que se ajuste a cada tipo de pacientes.

9. Bibliografía

1. Becchetti A, Resta C Di. Introduction to Ion Channels. Integrins and Ion Channels. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 674. Springer, 2010. 9-21 p.
2. Kandel ER, Koester J, Mack S, Siegelbaum S. *Principles of Neural Science*. 4th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000. 1646 p.
3. Bertil Hille. *Ion channel of excitable membranes*. Third edition. Sinauer Associates, 2002. 814 p.
4. Michael W. King. *Cellular structure and organization. High-Yield Q & A Review for USMLE Step 1: Biochemistry and Genetics*. McGraw Hill, 2023.
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3231§ionid=269374560>.
5. Imbrici P, Liantonio A, Camerino GM, De Bellis M, Camerino C, Mele A, et al. Therapeutic approaches to genetic ion channelopathies and perspectives in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A. 2016; 7:121.
6. Kass RS. The channelopathies: Novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115:1986–9.
7. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1(1): 15010.
8. CFTR2 Variant List History [Internet]. CFTR2: Clinical and Functional Translation of CFTR. Disponible en: https://cftr2.org/mutations_history.
9. Scotet V, L'hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes*. MDPI AG. 2020; 11(6):589.
10. Introduction. ECFS Patient registry [Internet]. European Cystic Fibrosis Society. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
11. Bienvenu T, Nguyen-Khoa T. Current and future diagnosis of cystic fibrosis: Performance and limitations. *Archives de Pédiatrie*, Elsevier. 2020; 27(1): eS19-eS24.
12. Wright CC, Vera Y, Clave C. "Cystic Fibrosis." *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e Eds. Joseph T. DiPiro, et al. McGraw Hill, 2020.
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577§ionid=219316881>.
13. Linsdell P. Relationship between anion binding and anion permeability revealed by mutagenesis within the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel pore. *J Physiol*. 2001; 531:51–66.
14. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG. 2017; 74:93–115.
15. Csanády L, Vergani P, Gadsby DC. STRUCTURE, GATING, AND REGULATION OF THE CFTR ANION CHANNEL. *Physiol Rev*. 2019; 99(1):707–738.

16. Hwang TC, Sheppard DN. Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation. *Journal of Physiology*. 2009; 587(10):2151–61.
17. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. Cftr protein: Not just a chloride channel? *Cells*. MDPI. 2021; 10(11):2844.
18. Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 52:15–25.
19. Levring J, Terry DS, Kilic Z, Fitzgerald G, Blanchard S, Chen J. CFTR function, pathology and pharmacology at single-molecule resolution. *Nature*. 2023; 616(7957):606-614.
20. Kim SJ, Skach WR. Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum. *Front Pharmacol*. 2012; 3:201.
21. CFTR [Internet]. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center. 2019. Disponible en: <https://hopkinscf.org/knowledge/cftr/>.
22. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3):424–33.
23. Andrade A, Pizarro ME. Precision medicine in cystic fibrosis. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Ediciones Doyma, S.L. 2022; 33:44–50.
24. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2014; 52:94-102.
25. Habib ARR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep*. 2019; 9(1):7234.
26. Bergeron C, Cantin AM. New therapies to correct the cystic fibrosis basic defect. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2021; 22(12):6193.
27. Liu F, Zhang Z, Levit A, Levring J, Touhara KK, Shoichet BK, et al. Structural identification of a hotspot on CFTR for potentiation. *Science*. 2019; 364(6446):1184–8.
28. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2021; 180(9):2731–9.
29. Fiedorczuk K, Chen J. Mechanism of CFTR correction by type I folding correctors. *Cell*. 2022; 185(1):158-168.e11.
30. Fiedorczuk K, Chen J. Molecular Structures Reveal Synergistic Rescue of Δ 508 CFTR by Trikafta Modulators. *Science*. 2022; 378(6617):284-290.
31. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(6):550-562.

32. Drug Development Pipeline [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation. Disponible en: <https://apps.cff.org/trials/pipeline/>.
33. Allen L, Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2023; 14(1):693.
34. 4D-710 [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation. Disponible en: <https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/10197/4D-710>.
35. Rowe SM, Zuckerman JB, Dorgan D, Lascano J, McCoy K, Jain M, et al. Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis: Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2023; S1569-1993(23)00112-1.