PROGRESOS EN FARMACOTERAPIA EN FIBROSIS QUÍSTICA

ADVANCES IN PHARMACOTHERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS

Dra. Francisca V. Córdova. ¹, Dra. María Ester Pizarro ²

¹ Pediatra. Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Profesor Clínico Asistente Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is an autosomal recessive multisystemic disease caused by a mutation in the gene encoding the CFTR protein (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). For decades treatments were focused on pulmonary and extrapulmonary symptoms, but in recent years new treatments based on genetics and CFTR mutations have been proposed. The first treatment to appear was genetic therapy, which did not show long-term benefits. These new treatments have allowed a more individualized scheme by using potentiators and modulators of CFTR. Phase III studies and systematic revisions have demonstrated pulmonary function improvement, lower rates of FEV1 decline, reduction in pulmonary exacerbations, BMI improvement and better chloride transport revealed by the sweat test. Recent literature has also shown that these effects persist in the long term.

Keywords: Cystic fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, children.

RESUMEN

La Fibrosis Quística es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva causada por la mutación del gen que codifica al canal CFTR (proteína de regulación de transmembrana de Fibrosis Quística). Desde hace varias décadas se han utilizado tratamientos enfocados en síntomas pulmonares y extrapulmonares, pero los últimos años han surgido tratamientos basados en genética y mutaciones del CFTR. Inicialmente fue la terapia génica, la cual a largo plazo no demostró beneficios. Las nuevas terapias han permitido un tratamiento individualizado, mediante potenciadores y moduladores del CFTR, demostrándose en estudios fase III y revisiones sistemáticas mejoría en la función pulmonar, disminución de la velocidad de declinación del VEF1, reducción de exacerbaciones pulmonares, mejoría del IMC y del transporte de cloro medido en test del sudor, observándose efectos mantenidos a largo plazo.

Palabras clave: fibrosis quística, proteína reguladora de transmembrana de fibrosis quística, niños.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica. En Chile se estima una incidencia de 1:8.000 a 1:10.000 recién nacidos (1). Se produce por una mutación en el gen que codifica para CFTR (proteína de regulación de transmembrana de Fibrosis Quística) que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, locus 31.2 (7q31.2). Esta proteína está ubicada en la porción apical de la membrana de células epiteliales tales como vía aérea, páncreas, intestino, sistema hepatobiliar, tracto genital y glándulas sudoríparas (2) y se encarga de una adecuada secreción y absorción de electrolitos a través del epitelio, creando un gradiente osmótico para fluidificar secreciones (3). Su mutación producirá una secreción defectuosa de cloro y bicarbonato epitelial y una absorción de sodio aumentada (4), lo que conlleva a un aumento de la viscosidad de la secreción mucosa (5). Además presenta un rol absorbivo en algunos epitelios estructurales como las glándulas sudoríparas, por lo que su defecto genera deshidratación (3).

Se han reportado más de 2000 mutaciones distintas del CFTR, sin embargo, la mayoría son variantes que no producen

enfermedad clínica y sólo cerca de 200 son responsables de enfermedad. La mutación más frecuente es una delección de fenilalanina en posición 508 (F508del), presente en dos tercios de los alelos fibroquísticos en el mundo (4,6,7).

TIPOS DE MUTACIONES

Existe una clasificación funcional de la mutación del CFTR, dividiéndose en 6 clases (Figura 1) (8):

- Clase I: presenta alteración en la biosíntesis, hay RNAm inestable o codon stop, lo que se traduce en una ausencia de la producción de la proteína
- Clase II: hay un defecto en el tráfico proteico, lo que resulta en una disminución en la cantidad de CFTR en la superficie celular
- Clase III: activación inefectiva de la proteína y defecto en la regulación del canal de cloro
- Clase IV: canal con actividad residual por disminución de conductancia, causando una permeabilidad anormal al cloruro
- Clase V: producción normal de CFTR pero disminución en la cantidad por empalme aberrante
- Clase VI: alto recambio del CFTR en la superficie apical o defecto en su regulación (3).

Correspondencia:

Dra. María Ester Pizarro

P. Universidad Católica de Chile

Lira 85, Santiago de Chile

Correo electrónico: mepizar@med.puc.cl

Figura 1. Tipos de alteraciones del CFTR.

Clase I: no hay síntesis de CFTR

Clase II: alteración en el transporte de la proteína

Clase III: activación y/o regulación inefectiva

Clase IV: conducción disminuida

Clase V: disminución en cantidad de proteína funcional

Clase VI: remoción rápida en la membrana apical

Cada individuo presenta distintos fenotipos determinados por la actividad del CFTR, la cual depende de la mutación de los dos alelos que impactan en la función y cantidad del canal. En general, los pacientes con pérdida en la función de los dos alelos (mutaciones clase I - III) tienen baja actividad en el CFTR (< 10% de lo normal) y enfermedad pulmonar de mayor severidad e insuficiencia pancreática. Por el contrario, pacientes con al menos un alelo funcional (clase III - VI) tienen actividad de CFTR > 10% de lo normal, enfermedad pulmonar menos severa y suficiencia pancreática (3).

NUEVAS TERAPIAS

El tratamiento de la Fibrosis Quística en la actualidad es fundamentalmente sintomático, interrumpiendo el círculo de retención de moco, infección e inflamación. Consiste fundamentalmente en el uso de antibióticos antipseudomónicos, compensación de la insuficiencia pancreática exocrina, aumento de la ingesta calórica y movilización de secreciones respiratorias mediante la kinesioterapia (5). A pesar de los avances en el tratamiento, la mayor causa de muerte de los pacientes con Fibrosis Quística es la insuficiencia respiratoria en individuos que no logran recibir a tiempo un trasplante pulmonar (5). Por lo anterior, se han seguido buscando nuevos tratamientos, que busquen corregir la expresión del defecto génico, lo que podría retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad, poniendo énfasis en el tratamiento de terapia génica y moduladores de CFTR con especial interés en este último (4).

Terapia génica

Se basa en la inserción de una copia de cDNA que codifica un CFTR normal dentro de las células respiratorias defectuosas utilizando distintos vectores dentro de los que se encuentran agentes virales como adenovirus. Diversos estudios han demostrado que se generan efectos transitorios sobre la función y expresión del CFTR, no obstante, no se ha podido demostrar efectos a largo plazo por la corta duración de su efectividad e indeseada respuesta inflamatoria secundaria a los vectores (4,7,9). En el año 2016 se publicó una revisión Cochrane que incluyó 4 estudios randomizados controlados, con un total de 302 pacientes desde los 12 años de edad, en donde no se logró observar diferencias a largo plazo respecto al placebo en el número de exacerbaciones ni diferencias en la función pulmonar; además, como efecto adverso se observaron síntomas *flu-like* (10).

Terapia moduladora del CFTR

Se ha visto un progreso desde la etapa preclínica al uso clínico, teniendo como objetivo tratar la causa subyacente del defecto en la proteína CFTR, mejorando su tráfico, expresión o función, modulando la falla del canal e identificando pequeñas moléculas capaces de corregir las proteínas de CFTR anormales (3,4). Dentro de ellos, existen los potenciadores que aumentan el flujo de iones a través de la activación del CFTR, para pacientes con mutaciones clase III que tienen cantidades normales de CFTR en la superficie celular, pero con defecto primario en su apertura (3). Por otro lado, están los correctores de CFTR que reparan el procesamiento del CFTR defectuoso, facilitando su maduración y liberación a la membrana plasmática. Utilizados para pacientes con mutaciones clase II que presentan un mal plegado proteico, el que es retenido en el retículo endoplásmico y prematuramente degradado (3).

Existen diversos estudios, dentro de los que se encuentran en aplicación a pacientes correctores vía oral tales como Ivacaftor y Lumacaftor + Ivacaftor. En fase 3 se encuentran Ataluren, VX-661 (Tezacaftor) + Ivacaftor.

Sobre el Ivacaftor (VX - 770, Kalydeco®) (4,11-13), es el primer modulador aprobado por la FDA desde el año 2012 para mayores de 6 años. Es un potenciador de la función del CFTR, que participa sobre las mutaciones tipo III (mutación en al menos 1 alelo), activando el CFTR defectuoso en la superficie celular, y estabilizándolo para mantenerlo abierto. Se ha visto que disminuyen las concentraciones de cloro en el test del sudor y logra una actividad de 35 - 40% de la función normal. Utilizando células recombinantes de se ha visto que aumenta el tiempo de apertura del canal de 5 a 50% en mediciones electrofisiológicas (14). En un estudio randomizado controlado con pacientes de 12 años y mayores con Fibrosis Quística con mutaciones clase III en al menos un alelo, se ha visto a las 24 semanas un aumento del VEF1 basal de 10% del predicho, además de tener 55% menos de exacerbaciones pulmonares a las 48 semanas ($p < 0.001$), aumento de 2.7 kg en relación con los pacientes que reciben placebo ($p < 0.001$) (15). Similares resultados se han visto en el grupo de 6 a 11 años en estudio doble ciego randomizado controlado, con mejoría del VEF1 en un 12.5% ($p < 0.001$), con efectos en la función pulmonar evidenciados a las 2 semanas, aumento de peso de 2.8 kg a las 48 semanas ($p < 0.001$), y mejoría en la medición del test del sudor en -53.5 mmol/L ($p < 0.001$) en relación al placebo (16). Estudios de fase III desde los 2 años (17) han demostrado reducción significativa en la concentración de cloro en el test del sudor incluso a las 24 semanas de tratamiento (-46.9

mmol/L, $p < 0.001$) y mejoría del zIMC (0.4, $p < 0.001$). Los beneficios persisten a 3 años del estudio (12). In vitro, se ha visto que podría ayudar en mutaciones clase IV y V en adultos, pero aún no en niños. Como efectos adversos se ha visto tos en un 56% de los pacientes, vómitos en un 30% y aumento de pruebas hepáticas en un 15% (17). En una revisión Cochrane (18) que incluyó RCT de potenciadores vs placebo, con 167 pacientes en total, 52 de ellos pacientes pediátricos, se observó mejoría del VEF1 con OR 10.44 IC 95% 8.56-12.32.

Otro medicamento en estudio es el Lumacaftor (VX – 809) (4,19,20), corrector de CFTR que actúan en mutaciones tipo II, movilizando la proteína de CFTR defectuosa al lugar adecuado en la membrana celular de las vías respiratorias y mejoría de función pulmonar como canal de cloruro a un 14%. Se ha visto un beneficio limitado como monoterapia, sin beneficios clínicos después de uso a los 28 días en 4 distintas dosis; por lo anterior, se ha estudiado la combinación con Ivacaftor (Orkambi®) desde los 12 años, en asociación en homocigotos. Dos estudios fase III doble ciego controlados llamados TRAFFIC y TRANSPORT (números NCT01807923 y NCT01807949 respectivamente), ha demostrado mejoría en el valor de VEF1 a las 24 semanas de 2.6 – 4% y disminución de exacerbaciones en 30 – 39% (20), además de mejorar el transporte de cloruro en 25% (21). En dos estudios fase III (22,23) se probó eficacia y seguridad en pacientes entre 6 a 11 años. Dicha combinación ha sido aprobada por la FDA desde el año 2015 para mayores de 12 años en homocigotos de F508del y extensión a mayores de 6 años en septiembre del 2016. No se han visto beneficio en heterocigotos (7). Se ha visto que el Lumacaftor produce inducción enzimática de CYP3A, lo que produce que se requieran elevadas dosis de Ivacaftor para obtener buenos resultados, por lo anterior, se ha probado el uso de Tezacaftor en estudio fase III, mostrando mejoría de la función respiratoria valor en VEF1 con mutaciones en monocigotos y heterocigotos (7).

Por otro lado, para las mutaciones tipo I se ha desarrollado Ataluren (PTC124 - Translarna ®), corrector de producción, que promueve la lectura a través de codones truncados prematuramente en el mRNA de CFTR, también conocidas como mutaciones sin sentido, desmostrando que aumenta la expresión del CFTR y mejora el transporte de cloro. En una revisión de Cochrane año 2017 (24) se observó beneficio en el VEF1 sólo en el subgrupos de pacientes que no utilizan tobramicina inhalada crónica, creyéndose que este antibiótico podría interferir en el mecanismo de acción de Ataluren. En los últimos estudios de fase III, se observó en pacientes sin uso de tobramicina falla en demostrar mejoría en la función pulmonar o en la tasa de exacerbaciones pulmonares comparados con placebo, por lo que se discontinuó su uso en marzo del 2017, viéndose mayores usos futuros en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne y enfermedad de Hurler (25).

Basado en todas estas terapias y sus targets específicos, se estima que sobre el 50% de todos los pacientes con Fibrosis Quística podrían ser tratados (26).

A pesar de los grandes beneficios que se han observado, un punto desfavorable es el costo elevado que presentan estos medicamentos, no pudiendo ser administrados a una gran cantidad de población afectada, limitando su uso y potenciales beneficios. Otro punto a considerar es la eficacia, dado que los efectos de Kalydeco® se han visto superiores en relación a Orkambi, lo que podría deberse a interacciones entre lumacaftor e ivacaftor. Y por último, deben considerarse los efectos adversos dado que podrían contribuir a un

deterioro en la calidad de vida de algunos pacientes (27).

Existen otros tratamientos llamado “bypassing CFTR” (7) que no han demostrado resultados favorables en pacientes con fibrosis quística, tales como inhibidores del ENaC, con los que no se ha visto mejoría de la función pulmonar a los 6 meses con amiloride inhalado y limitada potencia con vida media corta. Otros medicamentos como activadores de canales de cloro han fallado en demostrar mejoría en función pulmonar y disminución de exacerbaciones.

Hay otro tipo de estabilizadores y amplificadores del CFTR aún en estudios de fase I y II, por lo que aún no se sabe si tendrán beneficios clínicos en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

Las nuevas terapias están dirigidas a corregir el trastorno fisiopatológico básico o directamente a modular las distintas mutaciones del CFTR. Estos nuevos tratamientos permitirían evitar el progreso de la enfermedad pulmonar, sin embargo, no deben usarse como monoterapia, sino que deben ser usadas en adición al tratamiento estándar. Debido a la limitada actividad de los actuales correctores CFTR, moduladores más potentes necesitan ser desarrollados para todos los pacientes con FQ, pero por el momento han permitido un objetivo terapéutico basado en la individualidad de cada paciente y con vistas a que en un futuro pueda ser aplicable a un importante número de esta población afectada.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Chile. Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento 2012. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística; 2012. p. 1–76. Available from: https://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia_clinica_fq_2012.pdf
 2. Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell 1992;68(4):809–18.
 3. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. BMJ 2016;30;i859.
 4. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. Pharmacol Ther 2017;170:205–11.
 5. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Clin Chem 2018;64(6):898–908.
 6. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016; 4(8):662–74.
 7. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. Presse Med 2017;46(6):e165–75.
 8. Banjar H, Angyalosi G. The road for survival improvement of cystic fibrosis patients in Arab countries. Int J Pediatr Adolesc Med 2015 ;2(2):47–58.
- ong-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic

- fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014 ;2(11):902–10.
14. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, 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* 2009 Nov 3;106(44):18825–30.
 15. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Devinek P et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011;365(18):1663–72.
 16. 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 Respir Crit Care Med* 2013;187(11):1219–25.
 17. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4(2):107–15.
 18. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2015 Mar 26;(3):CD009841.
 19. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM. Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(S40):S3–13.
 20. 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(3):220–31.
 21. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, 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(46):18843–8.
 22. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):912–20.
 23. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(7):557–67.
 24. Aslam A, Jahnke N, Remington T, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2017;24(1):32–4.
 25. 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(7140):87–91.
 26. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2016;7:1–20.
 27. Zhang W, Zhang X, Zhang YH, Strokes DC, Naren AP. Lumacaftor/ivacaftor combination for cystic fibrosis patients homozygous for Phe508del-CFTR. *Drugs Today (Barc)* 2016 ;52(4):229–37.