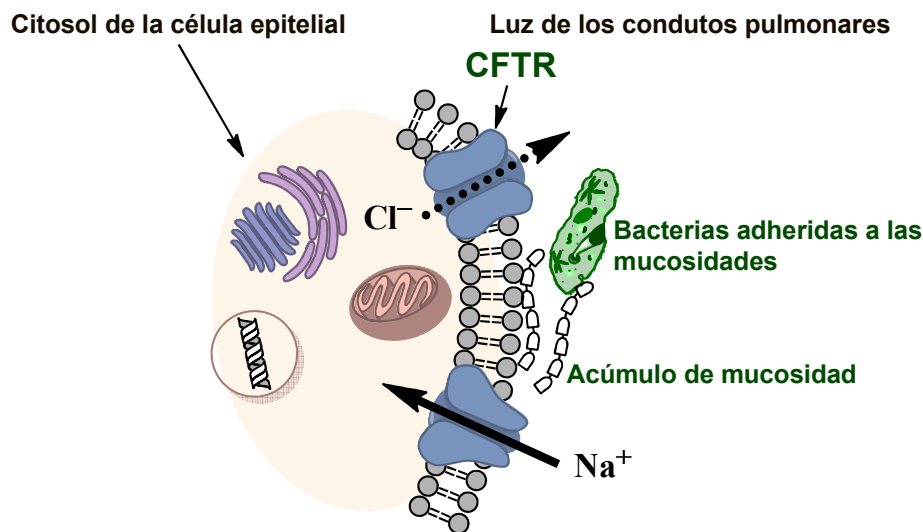


# FIBROSIS QUÍSTICA: CONCEPTOS BÁSICOS



**CFTR: Conductance Factor Transmembrane Regulator (canal iónico para  $\text{Cl}^-$ )**

Con el conocimiento disponible hoy día, se sabe que la fibrosis quística es un trastorno genético que se manifiesta en condiciones de homocigosis (herencia de las dos copias de un gen mutadas). La mutación da lugar a la síntesis de un canal defectuoso para el transporte del anión cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) en las células epiteliales que tapizan muchas glándulas secretoras. Aunque las manifestaciones clínicas afectan a muchos órganos, las más graves son de tipo pulmonar.

De manera fisiológica, los iones cloruro se transportan desde el citosol de las células epiteliales que tapizan los conductos de las vías aéreas hacia la superficie ciliar donde se acumula el mucus que protege a las células de las partículas y gérmenes del aire inspirado. Los iones cloruro en la superficie ciliar de las vías aéreas contribuyen con eficiencia a humectar y fluidificar las secreciones mucosas, haciendo factible su drenaje.

La ausencia, o disminución drástica de aniones cloruro (por imposibilidad de su transporte) incrementa la viscosidad de las mucosidades en bronquios y bronquiolos y retiene bacterias contenidas en el aire inspirado, lo que conduce a infecciones recidivantes y, en última instancia, a la disminución de la capacidad pulmonar.

Pero llegar a estas conclusiones llevó muchos años de observación y estudio.

La [primera descripción anatomopatológica](#) de la fibrosis quística nos remonta a los estudios de *Dorothy H. Andersen*, realizados en la [Universidad de Columbia](#) en el año 1938. En sus primeros estudios daba cuenta que las alteraciones de la fibrosis quística causaban la destrucción del páncreas, así como graves lesiones del tejido pulmonar. En un principio, la enfermedad se denominó “fibrosis quística del páncreas”, en razón de que era este órgano el que aparecía más afectado en los estudios anatomopatológicos *post-mortem*.

A finales de la década de 1940, muchas observaciones clínicas referían que en los conductos de muchos órganos secretores de enfermos de fibrosis quística se acumulaban espesas mucosidades que terminaban por taponar dichos conductos, bloqueando

primero la función secretora del órgano, para terminar por dañar el órgano de manera irreversible. Así sucedía en el páncreas, el primer órgano donde se observó y estudió el efecto destructivo de la fibrosis quística. Recuérdese que las enzimas digestivas segregadas por el páncreas exocrino son fundamentales para procesar los alimentos ingeridos, extrayendo de ellos los nutrientes.

En el pulmón, la fibrosis quística afecta a bronquios y bronquiolos. Estos conductos se revisten normalmente de una capa de mucus que atrapa partículas y gérmenes del aire inspirado, siendo expulsados por la garganta. En los pacientes con fibrosis quística, el mucus es excesivamente espeso (por falta de aniones cloruro que lo humecten y fluidifiquen), obstruyendo los bronquios y bronquiolos. Además, las bacterias quedan atrapadas en el mucus, causando infecciones, ante las que el organismo reacciona con un proceso inflamatorio que, lejos de mejorar, agrava la progresión del daño pulmonar. Este cúmulo de circunstancias adversas termina por desencadenar una insuficiencia respiratoria que reduce drásticamente la esperanza de vida del paciente.

En el año 1946 se descifraron los primeros aspectos genéticos de la enfermedad. Esta se transmite en forma autosómica (no ligada a cromosomas sexuales) y recesiva (la enfermedad solo se manifiesta clínicamente en homocigosis). De hecho, es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, afectando de modo predominante a personas de raza blanca: aproximadamente el 5% de todos los individuos de raza blanca son portadores asintomáticos de un gen mutado (el otro gen sano les salva de padecer la enfermedad). La homocigosis del gen defectuoso, y por consiguiente la enfermedad clínica, se manifiesta en 1 de cada 2.500 niños de raza blanca.

New York, verano de 1953 (ver fotografía).-



Durante la ola de calor del verano de 1953 en *New York*, se observó que a las Urgencias de los hospitales acudían un número desproporcionadamente elevado de niños con

fibrosis quística. Este grupo de niños parecía deshidratarse más fácilmente que la media de su grupo de edad.

*Paul di Sant'Agnese* y sus colegas observaron que los niños con fibrosis quística perdían una excesiva cantidad de sal en su sudor. Esta observación fue de gran utilidad clínica, aunque por aquel entonces no se sabía la razón. Curiosamente, existía una creencia popular medieval en los países del norte de Europa en la que se afirmaba: *pobre niño aquél que, al besarlo, su frente sabe a sal. Un embrujo pesa sobre él, y no tardará en morir.*

Este hallazgo clínico del verano de 1953, permitió desarrollar una prueba de laboratorio que continúa siendo clave para el diagnóstico de la enfermedad: la determinación de cloruros en el sudor.

El desarrollo de preparados farmacéuticos a base de enzimas pancreáticas permite soslayar la obstrucción de los conductos secretores del páncreas. Se administran en forma de cápsulas junto con los alimentos, y las enzimas liberadas de la cápsula llevan a cabo la función que no pueden realizar las enzimas pancreáticas.

Los problemas pulmonares han pasado a ser los más importantes, en cuanto a morbilidad y mortalidad asociada a la fibrosis quística. Se recurre a medidas físicas, tales como la percusión en el tórax y el drenaje postural para facilitar la expulsión de las secreciones. Los antibióticos permiten mantener a raya a las bacterias, si bien las infecciones recidivan. Y un preparado farmacéutico consistente en la enzima ADN-asa se administra por inhalación. Esta enzima rompe las espesas y viscosas hebras de ADN (ácido desoxirribonucleico) que se acumulan como consecuencia de la lisis celular.

Finalmente, durante la década de 1980 se desentrañó el mecanismo bioquímico que subyace en la fibrosis quística, expuesto al comienzo del artículo: la imposibilidad de bombear iones cloruro a través de las membranas de las células epiteliales que tapizan los conductos secretores de muchos órganos. Así, las células epiteliales de las glándulas sudoríparas son incapaces de captar el cloruro del sudor, el cual, unido al sodio, da lugar al característico sudor salado; las células epiteliales del páncreas, intestino, bronquios y bronquiolos no pueden segregar iones cloruro a la luz de los conductos secretores, de lo que se deriva que las secreciones mucosas de esos órganos tienen una viscosidad excesiva y, no pudiendo ser drenadas, se acumulan, taponando los conductos secretores y reteniendo bacterias que proliferan en un medio favorable, desencadenándose infecciones, cada vez más resistentes a los antibióticos.

El desarrollo de la genética hizo factible que se abordase la siguiente etapa: descubrir el gen responsable de la fibrosis quística.

Los equipos de *Lap-Chee Tsui* y *John R. Riordan*, en el Hospital Infantil de Toronto (Canadá), y *Francis S. Collins*, de la Universidad de Michigan, descubrieron el gen responsable de la fibrosis quística en el año 1989. Dando por hecho que el gen correcto era determinante para el flujo de iones cloruro, lo denominaron “regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística”, que aparece referido en la literatura por su acrónimo en inglés CFTR [*Conductance Factor Transmembrane Regulator*].

La siguiente etapa representaba un órdago tecnológico: la construcción en el laboratorio de una versión corregida del gen y su inserción posterior en células epiteliales, esperando que, de esta guisa, recuperasen su capacidad de transportar iones cloruro.

El problema fue resuelto por *Richard J. Gregory*, de *Genzyme Corporation*, en el año 1990.

Tras diversos, elegantes y sofisticados experimentos, el grupo de trabajo dirigido por *John R. Riordan* despejó todas las dudas al insertar CFTR muy purificado en membranas celulares artificiales (bicapas lipídicas) que carecían, pues, de cualquier otra proteína que pudiese distorsionar el experimento. La inserción de CFTR en la bicapa permitía el trasiego de iones cloruro a su través.

CFTR pertenece al grupo de proteínas denominadas “ATP-asas de tráfico” pero, a diferencia de otras proteínas del grupo, CFTR tiene un dominio proteico en el interior celular, el cual puede hallarse, o no, fosforilado. Esta circunstancia determina que actúe a modo de compuerta para los iones cloruro. Tal como demostraron *Seng H. Cheng*, de *Genzyme Corporation*, y *Devra P. Rich*, de la universidad de *Iowa*, la adición de grupos fosfato a este dominio, cierra la “compuerta” para el trasiego de iones cloruro; mientras que CFTR actúa como un canal para los cloruros cuando el dominio intracelular de la proteína no está fosforilado.

¿Qué efecto tiene la mutación del gen que codifica CFTR?.

Muchas proteínas celulares han de procesarse, una vez concluida la síntesis de su estructura primaria (la cadena de aminoácidos). CFTR no es una excepción: se le añaden moléculas de azúcar, primero en el retículo endoplasmático y, más adelante, en el aparato de *Golgi*. Estas etapas pueden ser vistas como un “control de calidad” antes de dar por válido el producto final y permitir su integración en la membrana celular para que actúe como canal iónico.

Cuando la transcripción y traducción de un gen mutado da lugar a una proteína CFTR defectuosa, el proceso de glucosilación se detiene en el retículo endoplasmático. El primer “control de calidad” detiene el procesamiento ulterior (adición de más moléculas de azúcar en el aparato de *Golgi* y migración a la membrana celular). De alguna manera, el retículo endoplasmático “marca” las proteínas defectuosas para su destrucción.

Desde las primeras observaciones clínicas hasta la actualidad es notable el conocimiento molecular de fibrosis quística. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado desarrollar un tratamiento efectivo de esta genopatía. Los intentos de vehicular CFTR dentro de adenovirus modificados no han dado los resultados esperados.

Es mucho lo que se sabe, aún más lo que resta por conocer. Pero todo ello debe encaminarse a lograr un tratamiento efectivo para esta penosa enfermedad, que no solo disminuye la calidad de vida de quien la padece, sino la propia expectativa vital.

*Zaragoza, 8 de febrero de 2012*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza