



## CONFERENCIA

# Veinte años del gen *CFTR*

T. Casals

Centre de Genètica Mèdica i Molecular-IDIBELL, Barcelona, España

Se cumple este año el veinte aniversario del descubrimiento del gen *CFTR*, una buena oportunidad para hacer balance de la repercusión, avances y limitaciones a lo largo de estas 2 décadas.

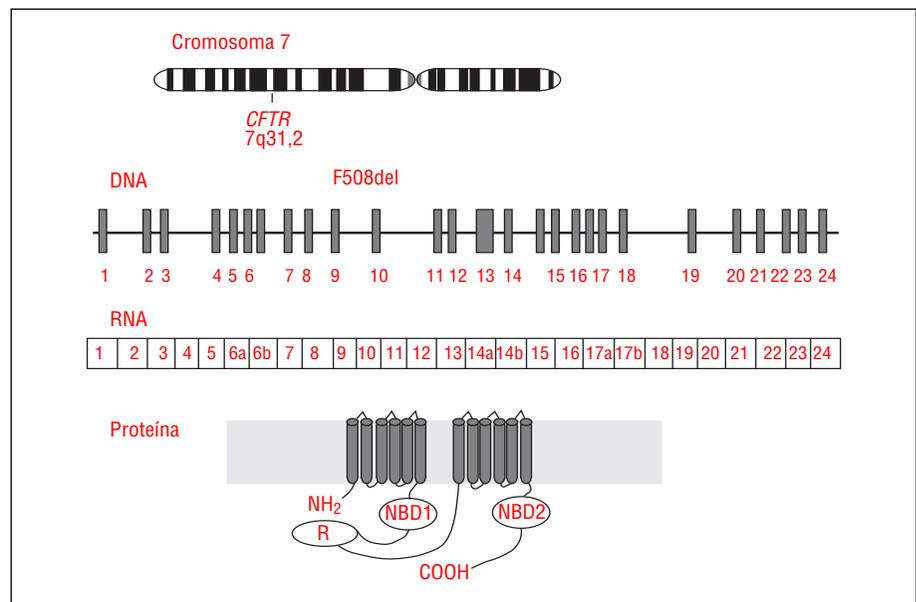
En 1985 los estudios de ligamiento genético sitúan el gen responsable de la fibrosis quística (FQ; MIM# 219700) en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2)<sup>1</sup>. Cuatro años más tarde, 3 artículos publicados en la revista *Science* dan a conocer la secuencia del gen (190kb), su proteína de membrana, un canal de cloruro y la mutación F508del, posteriormente identificada en 2/3 de los alelos FQ (fig. 1)<sup>2-4</sup>. Un hallazgo sin precedentes, ya que por primera vez se identifica un gen sin tener conocimiento previo de la proteína y su función. Ésta se localiza en la membrana celular y actúa como “regulador de la conductancia”, origen de la denominación *CFTR* con la que conocemos tanto al gen (*ABCC7*; MIM# 602421) como a la proteína.

El impacto de este descubrimiento es patente en investigación básica (especialmente en fisiología celular), tratamiento clínico y diagnóstico molecular. Disciplinas que con su continuo avance nos predisponen hacia un balance positivo, con una supervivencia de los pacientes cercana a los 40 años. Sin embargo, no podemos eludir que las perspectivas terapéuticas iniciales todavía no se han alcanzado. Por ello, se sigue investigando intensamente en terapias que desde el gen y/o la proteína reviertan el fenotipo.

Si algo hemos aprendido en este período es la gran complejidad de esta enfermedad “monogénica”. En el ámbito celular habría que destacar la controversia salina entre 2 hipótesis, la excesiva absorción de agua o una composición salina hipertónica que reduce las defensas, controversia todavía sin resolver<sup>5</sup>. El número creciente de proteínas identificadas que interactúan con *CFTR* en su recorrido hasta la membrana<sup>6</sup>. Las distintas funciones de *CFTR*, que además de su actividad como canal de cloruro, interviene en la regulación de otros transportadores iónicos, pH, etc.<sup>7</sup>. El reto que supone abordar la célula pulmonar como principal diana terapéutica y la

dificultad para conseguir un modelo tridimensional de *CFTR* que proporcione los detalles de su funcionamiento y facilite la producción de fármacos más eficaces.

Desde el punto de vista genético, la actividad antibacteriana de *CFTR* se postula como la respuesta idónea ante una enfermedad letal que se ha mantenido con una tasa alta de alelos (1 portador por cada 25 individuos) a lo largo de la historia. Esta función de *CFTR* apoya la hipótesis de la ventaja selectiva del heterocigoto frente a posibles epidemias como la fiebre tifoidea. Sin embargo, el mayor logro del análisis molecular ha sido la posibilidad de ofrecer la detección de portadores y el diagnóstico prenatal y preimplantacional, con la consiguiente repercusión en el asesoramiento genético de los pacientes y su entorno familiar. Más de 1.500 mutaciones *CFTR*<sup>8</sup> reflejan un espectro de la enfermedad mucho más amplio del previsto inicialmente. Se han observado diferencias en las mutaciones predominantes entre distintos países, regiones y etnias, de forma que es fundamental conocer el rango de mutaciones específicas y elaborar la estrategia más eficaz en cada grupo poblacional. Aún con esta heterogeneidad molecular hay que señalar que más del 90% de los alelos FQ ya han sido identificados<sup>8</sup>. Este avance de la genética ha sido posible gracias a la gran revolución tecnológica basada en la PCR. Se han desarrollado equipos de análisis y técnicas con marcaje fluorescente más rápidos y sensibles. Son habituales las técnicas de detección (DGGE, SSCP/HD, DHPLC, MLPA) y los paneles comerciales para el análisis directo de mutaciones frecuentes. El paso siguiente vendrá marcado por el uso de microchips, con capacidad para analizar no sólo el perfil de *CFTR* sino también el de sus genes modificadores y contaremos también con la posibilidad de una secuenciación completa. El interés por conocer los mecanismos de actuación de las mutaciones *CFTR* ha propiciado estudios funcionales que han sido determinantes para su clasificación dependiendo del tipo de alteración sobre la proteína (ausencia total, procesamiento incorrecto, deficiente regulación, baja conductancia y/o síntesis reducida)<sup>9</sup>. Sin embargo, su alcance es limitado y para muchas mutaciones raras



**Figura 1** *CFTR*, localización, estructura genómica y síntesis de proteína.

no es posible predecir su posible expresión clínica. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo y sus discrepancias han evidenciado la intervención de genes que modulan la expresión de *CFTR*, genes reguladores que se están analizando de forma sistemática en estudios de asociación a gran escala. Entre los centenares analizados se postulan como más relevantes: *MBL2* (*manose-binding lectin2*), *TGFβ1* (*transforming growth factorβ1*) e *IFRD1* (*interferon-related developmental regulator1*), todos ellos asociados al declive de la función pulmonar<sup>10</sup>. Junto al amplio espectro clínico de la FQ, la investigación en otras patologías afines ha puesto en evidencia que mutaciones *CFTR* contribuyen a su expresión clínica. En ausencia de criterios diagnósticos de FQ, estas patologías del adulto (agenesia de conductos deferentes, pancreatitis crónica y bronquiectasias) se denominan *CFTR-related disorders*. Por otro lado, se ha de considerar que en base al análisis molecular se han tomado decisiones de ámbito general e individual cuyo efecto sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad tendrá que ser evaluado en el futuro.

El tratamiento sintomático en Unidades Clínicas especializadas y la detección precoz en Programas de Cribado Neonatal han sido factores determinantes en la mejor evolución de los pacientes. En los próximos años, tras un período de latencia, la terapia génica resurge con nuevos modelos animales que mimetizan el fenotipo FQ en humanos y nuevos vectores no virales más eficaces. Reino Unido retoma los ensayos utilizando liposomas para transferir el gen a la célula. Por otro lado, y más avanzadas, se encuentran las terapias específicas de mutación. Ensayos clínicos con moléculas que omiten la lectura de una señal *stop* (PTC124) y moléculas correctoras (VX-809) y potenciadoras (VX-770) capaces de activar la proteína han finalizado la fase II o lo harán en los próximos meses y siguen su curso<sup>11</sup>. Aunque queda un largo camino por recorrer, es previsible que en el futuro se conozca el perfil genético de cada paciente y se disponga de una medicina personalizada.

En agosto de 2009 la búsqueda en PubMed sobre FQ recopila más de 30.000 publicaciones. Organizar y seleccionar tal cantidad de información no es tarea fácil. En los últimos

años diferentes consensos han elaborado protocolos para unificar criterios y facilitar el trabajo de los profesionales (disponibles en [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)).

Estos 20 años de investigación nos han dado a conocer la gran complejidad de esta enfermedad monogénica. Una etapa valiosa en la que la FQ ha sido, además, el modelo para otras muchas enfermedades genéticas. Lejos del desaliento, hoy se promueven proyectos multidisciplinares para abordar nuevos retos.

## Bibliografía

1. Tsui L-C, Buchwald M, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;230:1054-7.
2. Rommens JM, Iannuzzi MC, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059-65.
3. Kerem B, Rommens JM, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
4. Riordan JR, Rommens JM, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066-73.
5. Guggino WB. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell*. 1999;96:607-10.
6. Amaral M. Processing of CFTR: Traversing the cellular maze-How much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:479-91.
7. Vankeerberghen A, Cuppens H, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002;1:13-29.
8. CFMDB. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
9. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73:1251-4.
10. Dorfman R, Sandford A, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2008;118:1040-9.
11. Clunes MT, Boucher RC. Front-runners for pharmacotherapeutic correction of the airway ion transport defect in cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:292-9.