

## PASSAT, PRESENT I FUTUR DEL TRACTAMENT DE LA FIBROSI QUÍSTICA

**Dr. Xavier de Gracia**

Pneumòleg. Comitè d'experts de la FUCAP

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia hereditària monogènica de transmissió autosòmica recessiva amb més de dues mil mutacions descrites. La incidència de la FQ varia significativament depenent de factors genètics i ètnics entre 1:2.500-100.000 nens nascuts a terme; sent la incidència a Catalunya d'1:6544 nens nascuts a terme.<sup>1</sup> El defecte genètic rau en una disfunció de la proteïna CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que s'expressa a la membrana apical de les cèl·lules epitelials secretores i regula el transport d'ions i aigua. Aquesta disfunció provoca la producció de secrecions espesses i l'obstrucció de les vies secretores. La malaltia afecta principalment els pulmons (provocant bronquièctasis i deteriorament respiratori progressiu), l'aparell digestiu (insuficiència pancreàtica, mala absorció i desnutrició), les glàndules sudorípares (sabor salat de la pell, deshidratació, col·lapse per calor) i els conductes deferents (infertilitat), entre altres òrgans.

El primer coneixement de la malaltia es remunta al folklore escandinau, que associava el sabor salat de la suor dels nounats amb un encanteri que presagiava una mort prematura. La primera referència escrita d'un intent de tractament s'ha relacionat amb un manuscrit alemany del segle XV (Codex Latinus Monacensis 849), que proclama la benedicció "Wider ELber" contra la malaltia dels infants encantats i recomanava llepar el nas del nadó si aquest tenia un gust salat. Aquesta connexió entre encanteri i fibrosi quística va perdurar en manuscrits fins al segle XVII.

No va ser fins al 1938 que la Dra. Andersen, basant-se en les característiques microscòpiques del teixit pancreàtic, va encunyar el terme "cystic fibrosis of the pancreas". Posteriorment, el 1943, el Dr. Farber va introduir el terme "mucoviscidosis" per descriure l'obstrucció dels sistemes ductals per secrecions espesses i propenses a la colonització bacteriana.

---

<sup>1</sup> Dades obtingudes en l'estudi del cribratge neonatal durant el període 1999-2017 sobre un total d'1 milió i mig de nounats a terme.

En aquell moment, l'esperança de vida era molt baixa, i pocs pacients superaven la infància. Els tractaments es limitaven a alleujar els símptomes mitjançant fisioteràpia respiratòria, antibiòtics per a les infeccions pulmonars i suplementos enzimàtics per millorar la digestió. Un avenç crucial va arribar el 1989 amb el descobriment del gen CFTR, fet que va permetre comprendre el mecanisme subjacent de la malaltia i establir les bases per a diagnòstics més precoços i precisos. Així com els avenços en la teràpia antibiòtiques.

Avui dia, el diagnòstic de la fibrosi quística (FQ) es realitza en els primers mesos de vida gràcies als programes de cribratge neonatal, abans que apareguin els primers símptomes de la malaltia. El maneig de la FQ es duu a terme de manera multidisciplinària en unitats especialitzades, on s'aplica un enfocament integral que inclou l'ús d'antibiòtics, fisioteràpia respiratòria avançada, teràpies nutricionals i, en casos greus, el trasplantament pulmonar. En relació al tractament antibiòtic, s'implementen estratègies per prevenir i tractar la infecció bronquial crònica, especialment causada per *Pseudomonas aeruginosa* i altres bacteris gramnegatius multirresistents. Aquestes estratègies inclouen l'ús d'antibiòtics inhalats, cicles de tractaments intravenosos, teràpies combinades i la incorporació de nous antibiòtics, tot això permeten abordar teràpies més personalitzades. Aquests avenços han millorat significativament la qualitat de vida i la supervivència dels pacients, que actualment pot superar els 40 anys, sempre que es tingui accés a una atenció mèdica adequada i es consideri el tipus de mutació genètica específica de cada pacient

El gran avenç en el tractament de la FQ va arribar el 2012 amb l'aprovació de l'ivacaftor (Kalydeco®), el primer modulador de la proteïna CFTR. Des d'aleshores, la incorporació d'altres moduladors com lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor, vanzacaftor i deutivacaftor ha revolucionat l'abordatge terapèutic. Aquests fàrmacs han demostrat millorar significativament la funció pulmonar, reduir les infeccions i modificar el curs de la malaltia a llarg termini. No obstant això, la seva eficàcia es limita actualment a determinades mutacions, cosa que subratlla la necessitat de continuar investigant.

El futur del maneig de la fibrosi quística està marcat per un canvi de paradigma, passant d'un enfocament exclusivament simptomàtic a la inclusió d'un tractament etiològic que aborda directament el defecte en el gen CFTR i la seva proteïna defectuosa.

Els tractaments innovadors que s'estan experimentant amb resultats prometedors inclouen: **Teràpia gènica**, que té com a objectiu corregir directament les mutacions mitjançant nanopartícules com a vectors. **Edició gènica**, una branca de la biotecnologia que busca reparar directament l'ADN defectuós mitjançant tecnologia CRISPR<sup>2</sup>-Cas9<sup>3</sup>( Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, un enzim que actua com unes "tisores moleculars", permetent tallar i reparar l'ADN mutat al lloc exacte del defecte genètic. **Teràpies basades en ARN missatger (ARNm)** per corregir la funció del gen CFTR sense necessitat de modificar l'ADN. Teràpia regenerativa mitjançant l'ús de cèl·lules mare per reparar el dany cel·lular. També cal esmentar avenços en altres camps, com l'ús de **bacteriòfags** per combatre infeccions cròniques, **nanotecnologia** per a l'administració de fàrmacs, teràpies antiinflamatòries i antioxidants, així com la utilització de intel·ligència artificial i big data per personalitzar els tractaments de manera més precisa.

**En conclusió:** el futur de la fibrosi quística és més esperançador que mai. Amb els avenços en moduladors de CFTR, teràpies gèniques i medicina personalitzada, s'entreveu la possibilitat que aquesta malaltia pugui ser prevenible o fins i tot curable. No obstant això, és fonamental garantir un accés equitatiu a aquests tractaments i continuar invertint en investigació per beneficiar tots els pacients, independentment del seu tipus de mutació o ubicació geogràfica.

---

<sup>2</sup> CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

<sup>3</sup> CRISPR-Cas9: CRISPR-associated protein 9