

MEMÓRIAS
DA
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVI

**A Fibrose Quística: da Bancada à
Clínica**

Cystic Fibrosis: From the Bench to the
Bedside

MARGARIDA D. AMARAL



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

LISBOA • 2019

A Fibrose Quística: da Bancada à Clínica

Cystic Fibrosis: From the Bench to the Bedside

Margarida D. Amaral¹

A Fibrose Quística (FQ) é uma das principais doenças genéticas que levam ao encurtamento da vida levando a sintomas respiratórios graves causados por mutações no gene CFTR (do inglês, “*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*”). Esta codifica para um canal transportador de iões cloreto/bicarbonato que é expresso na membrana apical das células epiteliais. A ausência de proteína CFTR funcional na superfície das células respiratórias reduz a limpeza (“*clearance*”) mucociliar, promovendo a obstrução das vias respiratórias, infeções crónicas e, por fim, insuficiência pulmonar [1]. Até à data, foram reportadas ~2.000 mutações no gene CFTR [2], mas uma única mutação – a F508del – que ocorre em ~80% dos pacientes com FQ em todo o mundo, está associada à retenção intracelular de proteína CFTR e um fenótipo clínico grave.

Os principais avanços no tratamento dos sintomas clínicos da FQ (com mucolíticos, antibióticos, etc) aumentaram significativamente a sobrevida dos pacientes para além da segunda década (~30 anos na Europa). No entanto, para aumentar ainda mais a esperança de vida dos pacientes, a FQ precisa ser tratada para além dos seus sintomas ou seja, através de tratamentos que corrijam o defeito básico associado a cada mutação no gene de CFTR [3,4]. Um novo fármaco, o potenciador VX-770 (ivacaftor/ Kalydeco) chegou recentemente à clínica, mas apenas se aplica a ~5% de todos os pacientes com FQ, isto é, aqueles que possuem a G551D e várias outras mutações, causadoras do mesmo defeito de abertura no canal CFTR [5]. Mais recentemente, novos medicamentos, que combinam um ou dois corretores VX-809, VX-661 ou VX-445 (lumacaftor, tezacaftor ou elexacaftor) resgatando a proteína F508del-CFTR para a superfície da célula, com o potenciador ivacaftor, chegaram já à clínica, após ter sido comprovada a sua eficácia em ensaios clínicos de fase III para pacientes com uma ou duas cópias do gene com a mutação F508del, embora com resultados variáveis [6].

À medida que estas terapias que corrigem os defeitos da proteína CFTR ficam disponíveis, devemos rapidamente pré-avaliar como outras mutações CFTR respondem a esses novos fármacos. Este é o caminho a seguir para alargar dum forma eficaz e rápida o âmbito destes fármacos a mais pacientes com Fibrose Quística, ou seja, aqueles com mutações ultra-raras (“órfãs”). De facto, para tais mutações, não é possível levar a cabo ensaios clínicos “clássicos” devido ao baixo número de pacientes com essas mutações e à sua dispersão geográfica. É, assim crucial usar métodos que permitam pré-avaliar diretamente nas células/tecidos do próprio paciente como cada indivíduo responderá a estes novos medicamentos. Estes métodos podem incluir um ensaio de inchamento (“*swelling*”) que depende da CFTR em organoides intestinais [7] ou a medição de correntes de cloreto mediadas

¹ Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, BioISI – Instituto de Biosistemas & Ciências Integrativas, Lisboa, Portugal
University of Lisboa, Faculty of Sciences, BioISI – Biosystems & Integrative Sciences Institute, Portugal

pela CFTR em culturas primárias de células nasais polarizadas [8]. Esta pré-avaliação pode tornar-se num ensaio padrão para o uso clínico de fármacos segundo uma aproximação de medicina personalizada, ou de “precisão”.

O trabalho no laboratório da autora é financiado pelo projeto estratégico UID/MULTI/04046/2019 (BioISI) pela FCT/MCTES, Portugal; e pelos projetos de investigação (MDA): “INOVCF” do CF Trust, Reino Unido (Ref SRC No. 003), Gilead Genese (Ref PGG/008/2015) e AMARAL15XX0, AMARAL15XX1, AMARAL16I0 da CFF-Cystic Fibrosis Foundation, EUA.

Cystic fibrosis (CF) is a major life-shortening genetic disease leading to severe respiratory symptoms caused by mutations in CF transmembrane conductance regulator (CFTR), a chloride/bicarbonate channel expressed at the apical membrane of epithelial cells. Absence of functional CFTR from the surface of respiratory cells reduces mucociliary clearance, promoting airways obstruction, chronic infections and ultimately lung failure [1]. To date ~2,000 CFTR mutations were reported [2] but one single mutation – F508del – occurring in ~80% of CF patients worldwide, is associated with intracellular CFTR protein retention and a severe clinical phenotype.

Major clinical advances in treating CF symptoms (with mucolytics, antibiotics, etc) have significantly increased survival beyond the second decade (~30 years in Europe). However, to further increase CF patients life expectancy, CF needs to be treated beyond its symptoms i.e., through treatments addressing the basic defect associated with each CFTR gene mutation [3,4]. One new drug, potentiator VX-770 (ivacaftor/Kalydeco) has hit the clinical setting but only for ~5% of all CF patients, i.e., those bearing G551D and several other mutations causing a similar defect in the channel [5]. More recently, additional new drugs which combine one or two correctors VX-809, VX-661 or VX-445 (lumacaftor, tezacaftor or elexacaftor) rescuing F508del-CFTR to the cell surface with potentiator ivacaftor, went into the clinic, following proven efficacy, albeit with variable results, in phase III clinical trial for patients who carry at least one copy of the CFTR gene with the F508del mutation [6].

As these therapies correcting defective CFTR become available, we should quickly pre-assess how other CFTR mutations respond to such new drugs. This is the way forward to extend them more patients with CF, namely to those with ultra-rare (“orphan”) mutations in an effective and expedite way. Indeed, for such mutations, “classical” clinical trials are not possible due to low numbers of patients and their geographic dispersion. It is thus crucial to use the novel methods to pre-assess directly on patient’s cells/tissues how each individual responds to these novel drugs. These can include a CFTR-dependent swelling assay in intestinal organoids [7] or measurement of CFTR-mediated Cl⁻ currents in polarized primary cultures of nasal cells [8]. Such pre-assessment may become a standardised assay for the clinical use of a drug in a precision medicine approach.

Work in the author’s lab is supported by strategic grant PEst-OE/BIA/UI4046/2011 centre grant (to BioISI) from FCT/MCTES, Portugal; and by research grants (to MDA): “INOVCF” from CF Trust, UK (SRC Award No. 003), Gilead GÉNESE (Ref PGG/008/2015) and AMARAL15XX0, AMARAL15XX1, AMARAL16I0 from CFF-Cystic Fibrosis Foundation, USA.

- [1] Bell SC, De Boeck K, Amaral MD (2015) *Pharmacol Ther* **145**: 19-34
- [2] The CFTR Mutation Database. <http://www.sickkids.on.ca/cftr>. 2016
- [3] De Boeck K, Amaral MD (2016) *Lancet Respir Med*, accepted.
- [4] Amaral (2015) *J Intern Med* **277**:155-66
- [5] Ramsey *et al* (2011) *N Engl J Med* **365**:1663-72
- [6] Joshi *et al* (2019) *Pediatr Pulmonol* **54** Suppl 3:513-517
- [7] Dekkers *et al* (2013) *Nat Med* **19**: 939-45
- [8] Beekman *et al* (2014) *J Cyst Fibros* **13**: 363-72

(Uma versão atualizada da comunicação apresentada à Classe de Ciências
na sessão de 7 de julho de 2016)