

REVISIÓN CONTEMPORÁNEA

TERAPIA MODULADORA Y EXPERIMENTAL EN FIBROSIS QUÍSTICA: EVIDENCIAS ACTUALES Y FUTUROS DESAFÍOS (parte III y VI)

Jacqueline Parra Niño*

*Pediatra-Neumólogo. Coordinadora del Post grado de Neumonología Pediátrica de la Universidad de Carabobo.
Médico Adjunto al Servicio de Neumonología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria "Dr Enrique Tejera" (CHET) Valencia Estado Carabobo.
Coordinadora de la Unidad de Fibrosis Quística del Estado Carabobo (CHET).

Resumen.

El desarrollo de fármacos moduladores del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) ha permitido resultados terapéuticos importantes para la Fibrosis Quística (FQ), una condición genética autosómica recesiva potencialmente mortal. Un avance significativo en el tratamiento de la FQ ha sido el desarrollo de terapia moduladora del CFTR. Esta terapia ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y actúa sobre la causa subyacente de la FQ corrigiendo la función de la proteína CFTR defectuosa responsable de la enfermedad y su cantidad en la superficie epitelial. Ivacaftor (Kalydeco®) fue uno de los primeros moduladores de CFTR aprobados que demostró ser eficaz en pacientes con mutaciones específicas en el gen CFTR. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) es otro modulador de CFTR aprobado para pacientes con dos copias de la mutación F508del, la mutación más común en FQ. Tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®) y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®) son moduladores CFTR que han sido posteriormente aprobados por la FDA. Symdeko es similar a Orkambi pero está diseñado para tener menos efectos secundarios y es eficaz en una gama más amplia de mutaciones CFTR. Trikafta, el más reciente, es una terapia de combinación triple que ha mostrado mejoras significativas en la función pulmonar y la calidad de vida de personas con al menos una mutación F508del, aumentando la población diana para tratamiento modulador. Recientemente, una nueva combinación: Vanzacaftor, Tezacaftor, Deutivacaftor ("Vanza triple") ha cumplido con los criterios de valoración primarios y secundarios en mayores de 6 años con al menos una mutación F508 del, y al parecer tiene menos efectos secundarios que trikafta, requiere una sola dosis diaria y posiblemente a mediados del 2024 se solicite su aprobación por la FDA. Sin embargo, existe una elevada heterogeneidad alélica del CFTR, de manera que muchas personas portadoras

de variantes génicas poco frecuentes o "ultra raras" de FQ permanecen sin ninguna terapia moduladora aprobada, máxime de aquellos pacientes que no pueden adquirirlo por su alto valor económico (250.000\$/paciente/año aproximadamente). Además, debido a que la FQ es una enfermedad progresiva, la evaluación de biomarcadores en la atención de rutina es fundamental para monitorear la efectividad del tratamiento y la gravedad de la enfermedad y el acceso a estos controles no es muy sencillo. Este artículo pretende resumir aspectos claves sobre la FQ en la era de la terapia moduladora, destacando las investigaciones y las prácticas clínicas de vanguardia, los efectos secundarios, los nuevos desafíos que enfrentan las personas con FQ, el potencial para futuras limitaciones de control médico y la necesidad apremiante de terapias adicionales para tratar las causas genéticas o moleculares subyacentes de esta condición que hasta hoy no han podido ser tratadas.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una condición genética, multiorgánica, progresiva y potencialmente mortal que afecta a más de 100.000 personas en todo el mundo^{1,2}. Es causada por una función alterada del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y es heredada con un patrón autosómico recesivo. En Venezuela, se han identificado hasta la fecha más de 600 pacientes con FQ, donde la mutación predominante es la F508 del, una delección de la Fenilalanina en la posición 508 que condiciona un defecto en el transporte del CFTR³. La enfermedad se produce debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) un canal de cloruro/bicarbonato expresado en la membrana plasmática apical que desempeña un papel fundamental en la regulación de líquidos e iones y su movimiento a través de varios tejidos



epiteliales, incluidos pulmones, intestino, páncreas y glándulas sudoríparas^{4,5}. Sin embargo, a pesar de las características multiorgánicas de la enfermedad, la elevada morbilidad y mortalidad de las personas con FQ están relacionadas con una disminución acelerada de la función pulmonar debido a ciclos repetidos de acumulación de moco en las vías respiratorias, inflamación crónica e infección persistente que conducen a la destrucción del tejido con formación de bronquiectasias e insuficiencia respiratoria⁶. En ausencia de CFTR, se pierde el regulador más importante de la hidratación líquida de la superficie de las vías respiratorias (Fig1), el canal epitelial de sodio (ENaC) permite una mayor reabsorción de éste por lo que no hay salida de agua, se suprime el aclaramiento mucociliar y no hay salida de bicarbonato a la superficie epitelial, por lo que el pH en la luz de la vía aérea se hace ácido promoviendo la proliferación de los bacterias en las vías respiratorias. Finalmente, se liberan mediadores neutrófilos tóxicos, lo que provoca una destrucción bronquial conocida como bronquiectasia⁷.

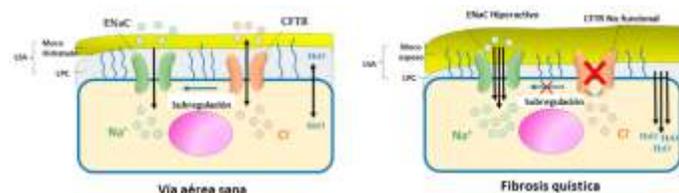


Fig 1. Patogenia de la fibrosis quística (FQ). En la vía aérea sana, la secreción de sal y agua está coordinada por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y la absorción a través de ENaC, que hidrata el líquido de la superficie apical de las vías aéreas (LSA) y mantiene el líquido periciliar (LPC). En el epitelio de las vías respiratorias de la FQ, el CFTR defectuoso altera el intercambio de agua e iones Cl⁻, lo que provoca una hiperactivación de los canales de sodio epiteliales (ENaC) y produce LSA deshidratado y moco espeso, que se considera un entorno propicio para la infección y la inflamación. En ausencia o mala función de CFTR, las secreciones se hacen viscosas, se adhieren a la superficie de la mucosa, obstruyen las pequeñas vías aéreas y las glándulas submucosas. El pH ácido contribuye a disminuir la defensa antibacteriana. (Traducido de Fahad A et al. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics* 2020, 12(7),616.

Se han identificado más de 2100 variantes en el gen CFTR, de las cuales aproximadamente un tercio ahora se clasifican como causantes de FQ. La F508del es la variante que causa la FQ más prevalente y representa aproximadamente el 70% de todos los alelos de la FQ, mientras que el 30% restante de los alelos de la

FQ están representados por trastornos de función. Hay una enorme cantidad de variantes de CFTR y la mayoría son (ultra) raras y ocurren entre unas pocas personas con FQ en todo el mundo⁸. Debido a dicha heterogeneidad alélica de CFTR, existen distintos fenotipos de FQ; en promedio, las personas con FQ con insuficiencia pancreática exhiben formas más graves de la enfermedad, mientras que los fenotipos más leves generalmente se asocian con suficiencia pancreática. De hecho, estas variantes causan defectos primarios distintos, que comprenden alteraciones del ARNm de CFTR y la biosíntesis de proteínas, el transporte de aniones y/o el recambio de la membrana plasmática. Por lo tanto, se han separado en VI clases de variantes de CFTR, que se caracterizan por alteraciones en: expresión (Clase I), plegamiento y transporte (Clase II), activación (Clase III), conductancia (Clase IV), cantidad (Clase V) y estabilidad (Clase VI) de la proteína moduladora¹. En general, las variantes de CFTR en las clases I y II se asocian con una función mínima (o nula), mientras que generalmente se observa una función residual (o alguna) en aquellas variantes en las clases IV-VI. Esta agrupación ofrece la ventaja de que las variantes de CFTR con defectos similares podrían abordarse mediante estrategias terapéuticas similares, es decir, la terapia moduladora¹.

Tras el descubrimiento de este gen regulador CFTR en 1989 y la posterior clasificación de los tipos de mutación del CFTR, ha surgido una nueva era en el tratamiento de la FQ, basada en la que los principios científicos de los tipos de defectos (plegamiento, procesamiento, transporte y función del canal CFTR) que ha permitido tratar potencialmente el defecto básico en la mayoría de pacientes con fibrosis quística, resultaron en una creciente población adulta con esta condición⁹. Sin embargo, los efectos a largo plazo de estas terapias sobre las múltiples manifestaciones de la fibrosis quística aún están bajo investigación. También es crucial comprender los efectos de los moduladores en poblaciones excluidas de los ensayos clínicos. Además, establecer medidas de enfermedad apropiadas para evaluar la eficacia en los posibles participantes más jóvenes las investigaciones y en aquellos cuya función pulmonar "postmoduladora" se encuentra en el rango típico de personas sin enfermedad pulmonar crónica, es esencial para el desarrollo continuo de fármacos. Por último, es importante reconocer que se ha creado una brecha en los resultados de salud para algunas personas y se ha ampliado para otras que no son elegibles para recibir moduladores, no los toleran o no tienen acceso a ellos.

Las terapias con moduladores están diseñadas para corregir el mal funcionamiento de la proteína CFTR. Los moduladores de CFTR son pequeñas moléculas que tratan la causa subyacente de la fibrosis quística e incluyen *potenciadores*, que aumentan la apertura de canales de cloro /bicarbonato o la activación de



la proteína CFTR, *correctores*, que mejoran el procesamiento y el transporte de la proteína CFTR hacia la superficie celular, *amplificadores* del ARNm que permiten una mayor traducción de proteínas y disminuyen la descomposición del ARNm al facilitar la transición de polipéptidos nacientes a través de un complejo proteico para su integración en la membrana⁷ y los *estabilizadores* CFTR los cuales son agentes que interfieren con el proceso de control de calidad de las proteínas de la membrana plasmática. Por otro lado, muchos trastornos genéticos hereditarios surgen de mutaciones sin sentido, que generan codones de terminación prematura (CTP) en el ARNm transcrito. Los CTP eliminan la síntesis de proteínas al detener prematuramente la traducción del ARNm mutante, además de reducir la cantidad de ARNm mutante mediante una degradación dirigida mediante mecanismos de desintegración mediada sin sentido (NMD por sus siglas en inglés). Las estrategias terapéuticas para las mutaciones sin sentido incluyen facilitar la lectura ribosomal y/o inhibir la NMD para restaurar la función de la proteína¹⁰.

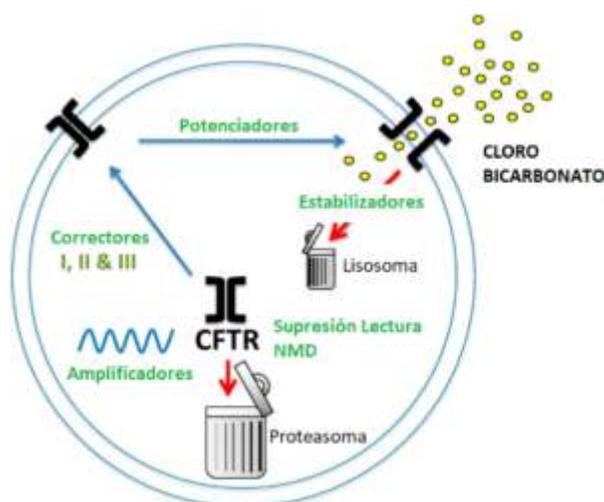


Fig 2. Estrategias farmacológicas para restaurar la función CFTR en individuos con FQ con diversas clases de mutaciones CFTR . En verde se ilustran los agentes que aumentan la probabilidad de apertura de CFTR (potenciadores), facilitan el transporte de la proteína mal plegada (correctores), aumentar la cantidad de ARNm de CFTR (amplificadores), aumentar la traducción adecuada del ARNm con mutaciones de CTP (agentes de lectura), disminuir NMD (supresor de NMD) y prevenir la degradación de la proteína CFTR insertada en la membrana plasmática (estabilizadores). (Traducido de Bergeron Christelle, Cantin, Andre . New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun;22(12):6193).

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado medicamentos de precisión (o personalizados) dirigidos a la causa fundamental de la FQ y se han logrado enormes avances¹⁰. De hecho, actualmente se han aprobado cuatro medicamentos moduladores de CFTR para uso clínico: los correctores lumacaftor (LUMA, VX-809), tezacaftor (TEZA, VX-661) y elexacaftor (ELX, VX-445), que recuperan el plegamiento y el tráfico de CFTR al PM y el potenciador ivacaftor (IVA, VX-770), que mejora la probabilidad de apertura del canal CFTR. Estos medicamentos, en particular los "altamente eficaces", han proporcionado beneficios clínicos impresionantes, lo que representa un nuevo amanecer para las personas con genotipos elegibles¹¹. Recientemente, una nueva combinación: Vanzacaftor, Tezacaftor, Deutivacaftor ("Vanza triple") ha cumplido con los criterios de valoración primarios y secundarios en mayores de 6 años con al menos una mutación F508 del, y al parecer tiene menos efectos secundarios que trikafta, se administra una vez al día y posiblemente a mediados del 2024 se solicite su aprobación por la FDA¹¹. Vanzacaftor es un nuevo corrector de CFTR, mientras que deutivacaftor (VX-561) es un nuevo potenciador de CFTR que ha demostrado tener una tasa de eliminación reducida, mayor exposición, mayores concentraciones plasmáticas a las 24 h y una vida media más larga en comparación con ivacaftor, apoyando así la dosificación una vez al día¹². Sin embargo, a pesar de estos adelantos, hay un número significativo de personas con variantes (ultra) raras para las que no se ha aprobado ninguna terapia moduladora.

Como solución para superar esta barrera, se han desarrollado sistemas de modelos traslacionales basados en las propias células/tejidos de personas con FQ y estos pueden recapitular múltiples características de los órganos parentales, utilizándose así para predecir la eficacia de los fármacos moduladores de CFTR a nivel individual. Las evaluaciones de estos modelos pueden proporcionar un punto de partida factible para las pruebas clínicas posteriores de la mejor opción terapéutica en estudios clínicos alternativos¹³. Además, debido a que la FQ causa inflamación crónica de las vías respiratorias, se deben integrar biomarcadores relacionados en la atención de rutina para monitorear continuamente el estado y la progresión de la enfermedad, así como la efectividad del modulador CFTR.

Alcances de la terapia moduladora: Lo que muestra la evidencia.

Uno de los aspectos más resaltantes en los alcances de la terapia moduladora en FQ informados en el 2021, fue el incremento en la mediana de supervivencia de los pacientes FQ a 53 años, en comparación con 17 años en 1970. Múltiples

moduladores de CFTR utilizados en combinación con ivacaftor aumentan la eficacia y aumentan el número de variantes de CFTR susceptibles de terapia. Más aún, la aprobación de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en 2019 aumentó la cantidad de personas que podrían beneficiarse de esta terapia moduladora altamente efectiva (TMAE) a aproximadamente el 90 % de la población con FQ en los Estados Unidos. La TMAE ha sido muy eficaz, con mejoras generales en la función pulmonar, reducción de las exacerbaciones, disminución de las hospitalizaciones, disminución de la excreción de cloro en sudor, mejora de la calidad de vida, el estado nutricional y, en las mujeres, un aumento de la fertilidad. Adicionalmente, puede retrasar la aparición de otras comorbilidades relacionadas con la FQ. Desde la introducción de la combinación moduladora del CFTR, la mayoría de las personas con fibrosis quística han visto reducciones pronunciadas en los síntomas y los estudios proyectan marcados aumentos en la expectativa de vida para aquellos que son elegibles para estas terapias. Sin embargo, la terapia moduladora no ha curado la fibrosis quística y el éxito de los moduladores de CFTR ha generado preguntas inmediatas sobre el nuevo estado de la enfermedad de fibrosis quística y los desafíos clínicos en el cuidado de las personas con FQ¹⁵.

Considerando los beneficios de la terapia moduladora, las proyecciones han demostrado que el acceso inmediato, en comparación con un retraso de 4 años, reduciría el número de personas con enfermedad pulmonar grave en un 60 %, aumentaría el número de pacientes con enfermedad pulmonar leve en un 18 % y reduciría el número de exacerbaciones pulmonares en un 19 %. Durante un período de 10 años, las muertes se reducirían en un 15 % y la mediana de edad de supervivencia aumentaría en más de 9 años¹⁶. Con el tiempo, por lo tanto, de lograrse la inclusión de moduladores en los programas de salud pública a nivel mundial, se estrecharía la brecha en la salud física entre las personas FQ del primer y tercer mundo. Los moduladores efectivos de CFTR probablemente enlentecerán o, en el mejor de los casos, detendrán la progresión de la enfermedad, pero no revertirán una enfermedad que ya se ha curado, por ejemplo, la destrucción pancreática en la mayoría y la ausencia de los conductos deferentes. Las exacerbaciones pulmonares aún recurren, aunque con menor frecuencia, las infecciones crónicas no desaparecen por completo y existe una inflamación persistente de las vías respiratorias¹⁷. Es probable que con el aumento de la sobrevida de los pacientes FQ el tratamiento se vuelva más desafiante. Los datos a largo plazo disponibles son limitados, pero se debe permanecer atentos a los efectos secundarios emergentes, en particular aquellos que son poco frecuentes. La notificación de los efectos adversos en los niños más pequeños es de suma importancia dado el

tiempo que pueden estar expuestos a estos agentes.

Medición de eficacia de los moduladores:

Una de las necesidades que han surgido en la evaluación de la respuesta a los moduladores, son los métodos para investigar la respuesta a nivel individual. Para ello, se ha recurrido al uso de células primarias de personas con FQ, con muestras de las vías respiratorias (nariz o bronquios) mediante cepillado o biopsias y muestras gastrointestinales (colon y recto). Estas muestras se cultivan en condiciones in vitro específicas, se expanden y luego se siembran en membranas porosas para formar monocapas u organoides/esferoides. La caracterización de variantes individuales pueden servir como biomarcadores potenciales para identificar qué fármaco podría ser la mejor terapia para cada individuo con FQ, es decir, "la terapia adecuada para la persona adecuada".

Por otro lado, debido a que las personas con FQ presentan un proceso inflamatorio crónico en sus pulmones, la producción de citocinas/quimiocinas permanece continuamente activa, lo que lleva a una sobreexpresión de mediadores proinflamatorios y una posible regulación negativa de varios factores antiinflamatorios¹³. Los biomarcadores de inflamación de las vías respiratorias se han detectado principalmente mediante la evaluación de la sangre sérica, el líquido de lavado broncoalveolar (LBA) y el esputo (inducido o expectorado espontáneamente). Se ha observado una reducción significativa en los niveles de interleucina (IL) -8, IL-1 β y elastasa de neutrófilos (NE) desde la primera semana de tratamiento con Ivacaftor que se mantuvo durante los 2 años de seguimiento. También se ha detectado disminución en esputo de otras citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α). Este efecto también estuvo acompañado por una disminución en la abundancia relativa de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp. y *Staphylococcus aureus* en el esputo de estos participantes. Además, se ha observado disminución en los niveles de otros mediadores relevantes, a saber, arginasa-1, mieloperoxidasa, calprotectina y S100A9. Estos hallazgos están en línea con la mejora del Volumen espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁) en las pruebas de función pulmonar (espirometría e índice de aclaramiento pulmonar), la reducción de la carga bacteriana y la IL-1 β en el esputo y el aumento del microbioma de las vías respiratorias de 30 Personas con FQ que tomaron LUMA/IVA durante 8-16 semanas. En monocitos de FQ in vitro, tanto LUMA/IVA como TEZA/IVA pudieron reducir los valores de IL-18, pero los niveles de IL-1 β solo se redujeron con el tratamiento con TEZA/IVA¹.

A pesar de que existen varios biomarcadores para evaluar la gravedad y la progresión de la FQ, algunos están asociados con



procedimientos invasivos (p. ej., broncoscopia para obtener LBA), que limitan su utilidad en la atención de rutina. Como alternativa, se han utilizado biomarcadores de esputo y representan una forma mínimamente invasiva de evaluar la inflamación e infección de las vías respiratorias¹⁴. Sin embargo, debido a que las terapias moduladoras de última generación pueden disminuir significativamente la producción de esputo, la obtención de dichas muestras puede resultar más difícil.

Efectos adversos (EA) relacionados con moduladores:

Posterior al desarrollo de moduladores, se han desarrollado estudios como el PROMISE para comprender los EA generales de los moduladores durante 30 meses de uso clínico. A medida que han aparecido nuevos moduladores se han descrito nuevos eventos adversos y se considera que a largo plazo aparecerán nuevos eventos relacionados con estos fármacos.

Efectos neurológicos: El dolor de cabeza y la fatiga se informaron con relativa frecuencia en general, pero no fueron una causa común de interrupción de LUM/IVA. Suelen desaparecer tras el segundo mes de tratamiento¹⁷.

Efectos oculares: Los efectos oculares, aunque poco frecuentes destacables han sido las cataratas.

Efectos hematológicos: En los estudios de detección de efectos adversos se informó un caso de leucemia mielocítica aguda (AML) posparto, considerándose que probablemente se trataba de una desafortunada coincidencia, no relacionada con LUM/IVA¹⁸.

Efectos Neuropsiquiátricos: Algunos pacientes han experimentado EA neuropsiquiátricos debilitantes. En algunos casos, estos EA pueden ser impulsados por la modulación del CFTR y el transporte de cloruro dentro del cerebro. Los estudios muestran que una minoría de personas con fibrosis quística, que inician moduladores experimentan EA neuropsiquiátricos que incluyen empeoramiento del estado de ánimo, la cognición, la ansiedad, el sueño y las tendencias suicidas. Se ha demostrado que los moduladores disminuyen la expresión de GABA (neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro) lo cual se ha asociado a ansiedad y depresión. También parecen afectar los subtipos de receptores de serotonina 5-HT₂. Este sistema receptor está íntimamente relacionado con la función GABA tanto a nivel de neurotransmisor como de receptor. La inflamación puede ser una de las vulnerabilidades biológicas para el desarrollo de complicaciones neuropsiquiátricas de la terapia TAEM. La inflamación periférica es en sí misma un factor de riesgo de depresión y ansiedad. Numerosos factores inflamatorios están elevados en la FQ, incluidos IL-1 β , TNF- α , IL-6, y PCR, e incluso grupos de citoquinas inflamatorias, todos los

cuales se han asociado con la depresión, psicosis y trastorno de ansiedad generalizada; Si bien la respuesta inflamatoria mejora en las personas con FQ tratadas con terapia moduladora, la restauración de CFTR en las células inmunes y la resolución de las respuestas inflamatorias pueden variar entre individuos y es posible que los cambios en las señales inflamatorias se correlacionen con los EA neuropsiquiátricos de ETI. Los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser tan profundos que algunas personas con FQ toman la difícil decisión de dejar de usar un medicamento que reduciría su sufrimiento físico y prolongaría su vida¹⁹.

Un enfoque actual para mitigar los efectos adversos neuropsiquiátricos de la TAEM en personas con FQ es la reducción de la dosis no indicada en la etiqueta. Si bien la reducción de la dosis puede ayudar a disminuir los síntomas neuropsiquiátricos para algunos, tiene el costo de un riesgo incierto de eficacia reducida a corto o largo plazo contra los síntomas de la FQ. Por lo tanto, las personas con FQ, los cuidadores familiares y los equipos de atención de la FQ pueden mostrarse reacios a emplear esta estrategia o tener opiniones diferentes sobre su relación riesgo/beneficio. Además, en algunos casos, los EA neuropsiquiátricos continúan a menos que se suspenda la TAEM o se empleen terapias psicofarmacológicas. En un estudio de 266 adultos con FQ que tomaban TAEM, 19 (7%) informaron EA neuropsiquiátricos que incluían ansiedad, mal humor, insomnio, confusión mental y concentración reducida. Los autores plantearon la hipótesis de que los EA neuropsiquiátricos eran atribuibles a la vulnerabilidad psiquiátrica, las diferencias en el metabolismo del elexacaforty y el aumento de la expresión sistémica de CFTR. Se observó una señal importante sobre el impacto de LUM/IVA en la salud mental. Un gran estudio de cohorte prospectivo informó que cuatro individuos (0,5% de la cohorte del estudio) suspendieron LUM/IVA debido a depresión²⁰, y un individuo en cada una de dos cohortes retrospectivas más pequeñas informó que la ansiedad fue la causa de la interrupción (4 y 5% de los las respectivas cohortes).

Efectos Respiratorios: Existe un estudio que informó un aumento de las secreciones bronquiales y nasales después de iniciar la IVA en un paciente con función pulmonar baja (VEF₁ inicial 13,9%), lo que provocó una exacerbación pulmonar grave y, en última instancia, se tuvo que suspender la IVA debido a la dificultad para eliminar las secreciones que se fluidificaron a pesar de las reducciones en la dosis. Por el contrario, los EA respiratorios se resolvieron con el tiempo sin cambios en el tratamiento con IVA. La opresión en el pecho, la disnea, el aumento del esputo y la disminución del VEF₁ se encontraban entre los EA respiratorios más comunes y tendían



a ocurrir dentro de los primeros días después del inicio, incluso tan rápidamente como 3 a 4 horas después de la primera dosis. Los broncodilatadores fueron beneficiosos para mitigar los síntomas de opresión en el pecho, sibilancias y aumento del trabajo respiratorio en algunos individuos. La mejora o la resolución de los EA respiratorios generalmente se produjo entre 1 y 4 semanas después del inicio, pero los síntomas y/o el VEF₁ por debajo del valor inicial persistieron más allá de este tiempo. Esta disminución se ha reportado en los primeros tres meses para luego aumentar progresivamente. Según otros estudios, se han reportado dos casos de hemoptisis y un caso de neumotórax que causaron la interrupción de LUM/IVA en un estudio; No se especificó si la hemoptisis y el neumotórax eran atribuibles a una enfermedad subyacente²¹.

Dentro de las estrategias para mitigar algunos efectos, se ha recomendado reducir a la mitad la dosis de LUM/IVA que suele mitigar la opresión grave en el pecho, la disnea y la hipoxemia de esfuerzo que aparecen después del inicio, aunque a veces finalmente hay que suspender la terapia hasta que se produzca recuperación de los síntomas y del VEF₁ a partir de entonces¹.

Efectos Cardiovasculares: Dos EA poco frecuentes pero importantes fueron las elevaciones de la presión arterial y de la creatina quinasa (CK). A veces estos síntomas pueden presentarse cuando hay interacción farmacológica con posaconazol. La estrategia recomendada es interrumpir los moduladores y de persistir los síntomas iniciar antihipertensivos. Se informó una elevación de la CK en un gran estudio de cohorte en el que 20 (2%) pacientes tenían una CK superior a cinco veces el límite superior normal y cinco (0,6%) tuvieron que suspender LUM/IVA debido a una CK superior a 10 veces el límite superior de lo normal acompañado de mialgia. Un informe de caso también describe a un hombre adulto que experimentó rhabdomiólisis con una CK de más de 17 000 U/L, atribuida a una interacción farmacológica entre LUM/IVA y aciclovir; A pesar de la normalización de la CK tras la interrupción de LUM/IVA y aciclovir, persistió la mialgia de las extremidades inferiores. Otro reporte con TEZ/IVA, reveló bloqueo cardíaco de primer grado (intervalo PR de 334 EM) en el Electrocardiograma; Los ECG al inicio del estudio y a las 4, 12 y 24 semanas después de iniciar TEZ/IVA fueron normales. El bloqueo cardíaco de primer grado se resolvió cuatro semanas después de la interrupción de TEZ/IVA y se volvió a probar la terapia ocho meses después²³.

Efectos Gastrointestinales: Se ha reportado con frecuencia elevación de las transaminasas que pueden superar hasta más de 10 veces el límite superior normal y otros EA hepáticos. También se ha reportado dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteración de la motilidad intestinal, acolia y gastroenteritis. Un informe de caso indicó que era necesaria una disminución

de la dosis de IVA para la normalización de las transaminasas especialmente cuando estas alcanzan 6 veces su valor normal. En algunos casos, el dolor abdominal fue lo suficientemente intenso como para justificar la interrupción o suspensión del tratamiento. También se informó de un caso de elevación aislada de la fosfatasa alcalina, que tardó varios meses en normalizarse después de la interrupción de LUM/IVA. Los EA gastrointestinales poco frecuentes fueron disfagia y disminución del apetito; el único caso de disfagia resultó en la interrupción. Una serie de casos informó sobre siete adultos que experimentaron cólicos biliares después del inicio de ELX/TEZ/IVA; todos los pacientes menos uno recibieron una colecistectomía²⁴.

Efectos dermatológicos: Se ha detectado erupción cutánea micropapular en algunos pacientes que recibieron IVA, pero solo provocaron su interrupción en un estudio. El IVA también estuvo implicado en causar erupción morbiliforme recurrente al fármaco (hipersensibilidad al fármaco de tipo IV) en los ensayos de LUM/IVA y TEZ/IVA, con una desensibilización exitosa del IVA a partir de entonces. Las reacciones de erupción y de hipersensibilidad fueron notables con LUM/IVA. En varios estudios observacionales que informaron erupción, aparentemente se continuó con LUM/IVA sin intervención, pero provocó la interrupción en un pequeño número de pacientes. Las reacciones más graves en los estudios observacionales fueron erupción con hinchazón facial, reacción alérgica con opresión en el pecho y sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)²⁵. Otro estudio con pruebas in vitro consideró que el componente LUM de LUM/IVA desencadenó una reacción mediada por células T que causó una erupción pruriginosa progresiva grave e hinchazón facial en un informe de caso²⁶.

Efectos genitourinarios: Las irregularidades menstruales y la menorragia se han informado con poca frecuencia, pero han dado lugar a la interrupción de LUM/IVA: la primera en un paciente que también interrumpió debido al empeoramiento de la ansiedad, y la última en tres personas (0,4%) en una cohorte grande. Aunque CFTR se expresa en el epitelio cervical y desempeña un papel en la hidratación del moco cervical durante todo el ciclo menstrual²⁷, esto no explica las anomalías menstruales informadas con LUM/IVA en estudios del mundo real. En el entorno del ensayo clínico de fase 3, se informó que las anomalías menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en las participantes femeninas tratadas con LUM/IVA en comparación con el placebo, con una frecuencia aún mayor en el subgrupo de participantes que tomaban anticonceptivos hormonales. Es muy probable que esta observación se deba a la inducción de las enzimas CYP3A y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) por parte de LUM, lo que



aumenta el metabolismo y disminuye la exposición a determinadas hormonas en algunas formulaciones anticonceptivas hormonales; esta inducción no se observa con otros moduladores de CFTR, ni tampoco el aumento de la frecuencia de anomalías menstruales. No se especificó si las mujeres de los estudios del mundo real que experimentaron anomalías menstruales estaban tomando anticonceptivos hormonales, pero esta interacción entre fármacos sería una posible explicación²⁸.

Otra serie de casos describió dolor testicular que apareció poco después del inicio de ELX/TEZ/IVA en siete hombres. En cinco pacientes, ELX/TEZ/IVA continuó ininterrumpidamente: tres no tuvieron intervenciones y dos requirieron analgésicos de venta libre para controlar el dolor. Un paciente requirió una breve interrupción del tratamiento y lo reanudó con la dosis completa, mientras que el último paciente requirió una reducción de la dosis y un ajuste de la dosis hasta la dosis completa, además de analgésicos y antibióticos de venta libre para la epididimoorquitis y la celulitis de la pared escrotal²⁴.

Interacciones farmacológicas: como se mencionó anteriormente, LUM es propenso a interacciones farmacológicas debido a la inducción de las enzimas CYP y UGT; ejemplos de medicamentos afectados por esto incluyen antimicóticos azólicos, medicamentos psicotrópicos y antiepilépticos seleccionados (p. ej., citalopram, sertralina, carbamazepina y fenitoína), anticonceptivos hormonales, inmunosupresores seleccionados (p. ej., tacrolimus y ciclosporina) e inhibidores de la bomba de protones. Para las personas que toman medicamentos que interactúan antes del inicio de LUM/IVA, dependiendo del medicamento y la indicación, un seguimiento estrecho y el ajuste de la dosis si es necesario para mantener la estabilidad clínica puede ser un enfoque razonable en algunos casos, mientras que en otros casos, el seguimiento terapéutico del fármaco, el seguimiento estrecho, la monitorización de los niveles del fármaco antes y después del inicio de LUM/IVA puede ser imperativa²⁹.

Una consideración importante a tener en cuenta es la posibilidad de atribución errónea de EA a la medicación; La asignación de causalidad es subjetiva y no es raro que los médicos atribuyan inadvertidamente un EA a un medicamento por error, como se observa fácilmente en los ensayos controlados con placebo³⁰. Además, si bien pueden ocurrir EA raros e inesperados, varios de los EA notificados en uno o pocos individuos que recibieron moduladores de CFTR en los estudios del mundo real no tenían una base farmacocinética o farmacodinámica clara. Los ejemplos incluyen disfagia, pericarditis, empeoramiento del síndrome de piernas inquietas, oído hinchado, tinnitus, insuficiencia cortical suprarrenal secundaria y leucemia mieloide aguda.

Terapia moduladora de administración materna (Administración de moduladores a portadores):

Un estudio reciente ha informado un caso de una mujer embarazada que recibió terapia moduladora de CFTR con feto FQ, íleo meconial y mutación *F508 del*, permitiéndose la resolución del íleo meconial sin efectos secundarios. Este estudio propone que el tratamiento con triple terapia moduladora prenatal, así como durante la lactancia, podría solucionar, prevenir y/o retrasar las complicaciones de la FQ³¹.

Limitación del Uso de Moduladores:

Actualmente, el 10% de las personas con FQ clásica no pueden beneficiarse de ninguno de los moduladores de CFTR que han sido aprobados para uso clínico. Muchos de estos individuos expresan mutaciones raras de clase Ia o Ib o por otras razones no responden a potenciadores y correctores. La mayoría de estos individuos tienen al menos un alelo con un codón de preterminación (PTC), un defecto que se encuentra en el 11% de todos los alelos que causan la enfermedad de FQ. Las estrategias para abordar los defectos de PTC incluyen agentes de lectura directa con moduladores de CFTR, compuestos que reducen la NMD, edición de genes para corregir mutaciones sin sentido de PTC y terapias genéticas.

Más evidencia sugiere que la combinación de correctores, potenciadores y agentes de lectura de PTC de CFTR representa una estrategia prometedora que proporciona una restauración superior de la función de CFTR en comparación con los moduladores de CFTR o los agentes de mutación sin sentido solos³².

Terapia génica

Un enfoque alternativo para la población de pacientes que no son candidatos a la terapia moduladora y tienen mutaciones tipo I es la terapia génica. Consiste principalmente en administrar ARNm y proteínas funcionales a las vías respiratorias. Aunque se considera una terapia prometedora desde el descubrimiento del gen *CFTR* hace más de treinta años, el desarrollo de la terapia génica para la FQ ha demostrado ser todo un desafío ya que los vectores deben tener suficiente capacidad de carga, expresar una cápside con tropismo por las vías respiratorias humanas y ser de baja inmunogenicidad. La baja inmunogenicidad y el tropismo de las células de las vías respiratorias del vector viral asociado al ADN parecen convertirlo en un vector ideal, pero este vector tiene una capacidad de carga limitada. El gen de la FQ también



debería integrarse en el genoma del huésped para evitar la administración repetida del vector.

Otro enfoque para la expresión génica terapéutica permanente es mediante el uso de endonucleasas específicas de sitio, como las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR-Cas9). El sistema CRISPR-Cas9 actúa como una tijera molecular que permite que secuencias de un ARN guía se dirijan a ubicaciones precisas dentro del genoma, como el locus *GGTA1*, un puerto seguro conocido para la expresión de transgenes exógenos. Si bien aún queda mucho por hacer, las tecnologías mejoradas para la administración eficiente, segura y persistente del gen *CFTR* están reavivando las esperanzas de traducir la terapia génica en aplicaciones clínicas para los pacientes con FQ³³.

Terapia experimental en FQ

Dentro de las terapias experimentales se han realizado investigaciones con *Inhibidores de Canal epitelial de Sodio*, el cual está ubicado en la membrana apical de las células de las vías respiratorias y es el regulador clave de la absorción de sodio. Este canal determina el grado de absorción de agua a través de la vía de derivación paracelular permitiendo la hidratación de la superficie de las vías respiratorias. Cuando CFTR es disfuncional, la actividad de ENaC aumenta y el grosor de la fase Sol del moco es baja, los sólidos mucosos aumentan y la frecuencia del batido ciliar disminuye³⁴. La ausencia de secreción funcional de cloruro dependiente de CFTR combinada con el aumento de la actividad de ENaC agrava el defecto de aclaramiento mucociliar que causa la FQ. Por lo tanto, los inhibidores de ENaC constituyen agentes terapéuticos potenciales atractivos para todos los individuos con FQ, independientemente de su genotipo *CFTR*. Además, se necesitan proteasas intracelulares y extracelulares en la superficie de las vías respiratorias para activar ENaC y constituir otro objetivo terapéutico potencial para regular la hidratación de ASL. Los estudios preclínicos que utilizan células y ratones con deficiencia de CFTR han confirmado la importancia de ENaC en la regulación del volumen de ASL. Estos resultados alentadores llevaron a varios ensayos clínicos dirigidos a ENaC en pacientes con FQ³⁵. Algunos ensayos clínicos con ENaC se suspendieron en la fase I debido a hiperpotasemia aguda. Varios otros programas se han interrumpido en la fase II debido a la falta de eficacia, como los de los inhibidores directos de ENaC amilorida y VX-371, el análogo de SPLUNC-1 SPX-101 y el inhibidor de la proteasa camostat. Sin embargo, la pequeña molécula BI 1265162 es un potente inhibidor directo de ENaC que no indujo hiperpotasemia, fue bien tolerada en estudios de fase I y actualmente es objeto de un ensayo clínico de fase II^{36,37}.

Otro estudio experimental lo constituye el uso de secreción de Cloruro activado por Calcio y potenciador TMEM16A. El

TMEM16A es un canal de cloruro activado por calcio que se expresa en la superficie apical de las células epiteliales respiratorias, así como en células caliciformes, músculo liso y células neuronales. La conductancia del cloruro de TMEM16A puede ser estimulada indirectamente por moléculas que aumentan el calcio citoplasmático. Después de que los resultados iniciales de un ensayo de fase III de denufosol mostraran una mejora estadísticamente significativa pero modesta en el VEF₁ a las 24 semanas, un segundo ensayo de fase III (TIGER-2) no logró mostrar beneficio y el desarrollo de denufosol se detuvo. Recientemente, se ha informado que un potenciador directo de TMEM16A, llamado ETX001 por vía inhalada, aumentó el volumen de líquido en células de pacientes homocigotos para F508del, acelerando la velocidad del moco traqueal y el aclaramiento mucociliar en un modelo ovino. Estos resultados respaldan la exploración de los potenciadores TMEM16A como un posible nuevo tratamiento del defecto básico de la FQ. Se planean estudios clínicos de EDT002, el primer potenciador de TMEM16A en humanos y necesariamente incluirán consideraciones de seguridad y tolerabilidad, ya que TMEM16A se expresa en muchos tejidos distintos de los afectados principalmente por la FQ^{7,38}.

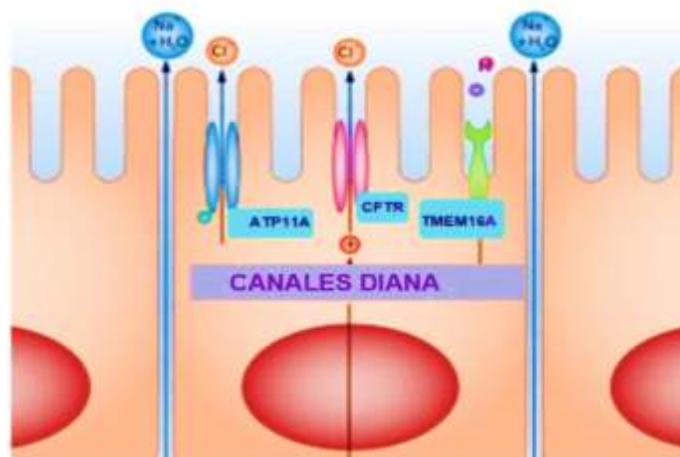


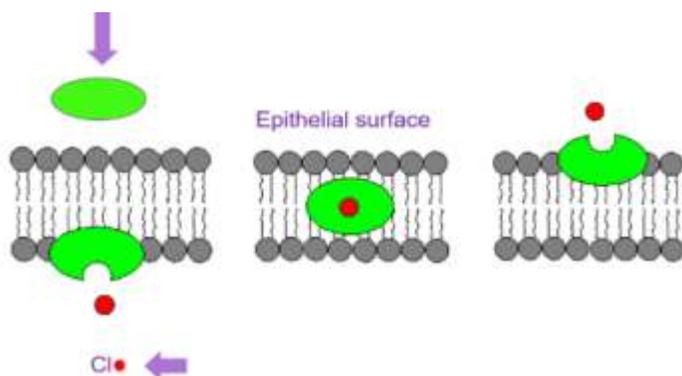
Fig 3. TMEM16A en la superficie de una célula epitelial. Al ser activado mejora la salida de cloruro favoreciendo la salida de agua.

Por otro lado, desde hace varios años, se están investigando los anionóforos, los cuales son transportadores sintéticos de aniones que pueden restaurar la conductancia iónica transmembrana. Se ha demostrado que los anionóforos añadidos a monocapas de células epiteliales bronquiales humanas que portan el genotipo homocigoto F508del, restauran la conductancia eléctrica transepitelial, aumentan el pH del líquido, previenen la reabsorción de líquidos y



disminuyen la viscosidad del moco³⁹. Los anionóforos representan una nueva clase de moléculas pequeñas con el potencial de corregir el defecto básico que causa la FQ independientemente del genotipo *CFTR* y generan esperanzas de futuros ensayos clínicos para personas con FQ, independientemente de su genotipo.

Fig. 4. Anionóforo (En verde) cruza la membrana celular epitelial y transporta un ion de cloro (punto rojo) a través de la misma. Tomado de Wikipedia. Mecanismo de acción de los ionóforos. Creado por Adamchemik. (Sin Copyright)



Finalmente, dentro de muchos otros trabajos de experimentación vienen probándose los oligonucleótidos antisentido (OSA), que son moléculas simples, cortas, de nucleótidos que se hibridan con secuencias de ARN complementarias mediante emparejamiento de bases e inducen una variedad de acciones en el ARN objetivo que pueden modularse de acuerdo con el objetivo farmacológico. La enzima RNasa H1 escinde el ARN objetivo que se encuentra en un heterodúplex ADN-ARN, como ocurre con la unión de OSA al ARN objetivo. La posterior degradación o modificación del ARN diana puede dar como resultado una actividad terapéutica relevante para la FQ, como la inhibición de NMD o la disminución de la actividad de ENaC. Otro posible beneficio terapéutico de la tecnología ASO para la FQ incluye su capacidad para alterar el empalme del ARN. Recientemente se ha demostrado que el ASO de cambio de empalme dirigido a la mutación *CFTR* 3849 + 10 kb C> T restaura la secreción de cloruro en las células epiteliales bronquiales⁴⁰.

Conclusiones

La introducción de moduladores dirigidos al regulador de conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR*) ha revolucionado la vida de las personas con FQ. Actualmente, estos moduladores han obtenido la aprobación para su uso en

aproximadamente el 90 % de población que tiene esta condición. Los esfuerzos continuos de desarrollo de fármacos se centran en optimizar los beneficios terapéuticos y al mismo tiempo mitigar los posibles efectos adversos asociados con este enfoque de tratamiento. Aunque un 10% de las personas con FQ permanece sin una terapia lo suficientemente efectiva, actualmente se están logrando grandes avances para abordar el defecto básico de la FQ. A pesar de estos resultados alentadores, muchos pacientes con FQ en todo el mundo no tienen acceso a una terapia moduladora del *CFTR* altamente eficaz por la falta de respuesta o por su alto costo y casi todos los pacientes tienen la misma alta carga de tratamiento y complicaciones inherentes a la enfermedad como: exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte. Si las terapias experimentales permiten ampliar la población diana con FQ, esto representará un gran paso adelante para mejorar la calidad de vida de todos los pacientes a través de medicina personalizada. Los países de tercer mundo siguen enfrentando grandes desafíos de disminuir la carga del tratamiento a través de la adquisición de esta terapia moduladora altamente efectiva, si bien es cierto que en todo el mundo es necesario abordar con urgencia el acceso a tratamientos alternativos que funcionen para el 100% de las mutaciones en FQ y cuyo costo sea accesible a todos los países. Los tratamientos que se están usando en la actualidad están tratando de reemplazar las terapias moduladoras por otras alternativas, como los sistemas de nanopartículas que sustituyan al *CFTR*, siendo idóneos para la administración pulmonar debido a su pequeño tamaño, su liberación sostenida y su elevada biocompatibilidad. Lograr este objetivo puede representar el mayor obstáculo de todos en el campo de nuevas terapias para personas con FQ. Sin embargo, se sigue confiando en la dedicación y determinación de los científicos y en su constancia hasta encontrar formas de enfrentar estos desafíos y por qué no, lograr la cura definitiva de esta condición que ha cobrado tantas vidas en niños, adolescentes y adultos.

REFERENCIAS

1. Bacahaul et al. Laboratory Tools to Predict *CFTR* Modulator Therapy Effectiveness and to Monitor Disease Severity in Cystic Fibrosis *J. Pers. Med.* 2024, 14(1),93.
2. Guo, J.; Garratt, A.; Hill, A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022, 21, 456–462.
3. Programa Nacional de Fibrosis Quística. Venezuela. Reporte anual 2015.

4. Rommens, J.M.; Iannuzzi, M.C.; Kerem, B.; Drumm, M.L.; Melmer, G.; Dean, M.; Rozmahel, R.; Cole, J.L.; Kennedy, D.; Hidaka, N.; et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989, *245*, 1059–1065.
5. Riordan, J.R et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, *245*, 1066–1073.
6. Boon, M.; Verleden, S.E.; Bosch, B.; Lammertyn, E.J.; McDonough, J.E.; Mai, C.; Verschakelen, J.; Kemner-van de Corput, M.; Tiddens, H.A.W.; Proesmans, M.; et al. Morphometric Analysis of Explant Lungs in Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, *193*, 516–526.
7. Bergeron, C.; Cantin, A. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. [Int J Mol Sci.](#) 2021 Jun; *22*(12):6193.
8. Farinha, Carlos. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to dysfunction and guide therapy. [Biosci Rep.](#) 2022 Jul 29; *42*.
9. Tsui LC, Buchwald M 1991. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Hum Genet* 20: 311–152
10. Oliver, K.E.; Carlon, M.S.; Pedemonte, N.; Lopes-Pacheco, M. The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: What does the future hold? *Expert Opin. Pharmacother.* 2023, *24*, 1545–1565.
11. Bacalhau, M.; Camargo, M.; Magalhães-Ghiotto, G.A.V.; Drummond, S.; Castelletti, C.H.M.; Lopes-Pacheco, M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals* 2023, *16*, 410.
12. Federación Española de Fibrosis Quística. Vertex anuncia resultados positivos en los ensayos realizados con un nuevo tratamiento de triple combinación para la fibrosis Quística. Febrero 2024. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/vertex-anuncia-resultados-positivos-de-los-ensayos-realizados-con-un-nuevo-tratamiento-de-triple-combinacion-para-la-fibrosis-quistica/>
13. Vohra, S.; Shamseer, L.; Sampson, M.; Bukutu, C.; Schmid, C.H.; Tate, R.; Nikles, J.; Zucker, D.R.; Kravitz, R.; Guyatt, G.; et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2016, *76*, 9–17.
14. Lepissier, A.; Addy, C.; Hayes, K.; Noel, S.; Bui, S.; Burgel, P.-R.; Dupont, L.; Eickmeier, O.; Fayon, M.; Leal, T.; et al. Inflammation biomarkers in sputum for clinical trials in cystic fibrosis: Current understanding and gaps in knowledge. *J. Cyst. Fibros.* 2022, *21*, 691–706
15. Terapia moduladora altamente efectiva
16. García B, Flume Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Dec; *40*(6):804-809.
17. Tong, K.; Barker, D.; France, M.; Burr, L.; Greville, H.; Visser, S.; Middleton, P.; Wainwright, C.; Dorahy, D.; Wark, P. Lumacaftor/ivacaftor reduces exacerbations in adults homozygous for Phe508del mutation with severe lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020, *19*, 415–420
18. Nash, E.F.; Middleton, P.G.; Taylor-Cousar, J.L. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators—An international survey. *J. Cyst. Fibros.* 2020, *19*, 521–526.
19. VanElzakker, M et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 202, *329*(6) 603-609.
20. Burgel, P.R.; Munck, A.; Durieu, I.; Chiron, R.; Mely, L.; Prevotat, A.; Murriss-Espin, M.; Porzio, M.; Abely, M.; Reix, P.; et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, *201*, 188–197.
21. Hubert, D.; Kanaan, R.; Honoré, I.; Martin, C.; Burgel, P. Reasons for not starting or discontinuing lumacaftor/ivacaftor: A single center observational study. In Proceedings of the 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Indianapolis, IN, USA, 2–4 November 2017; p. 224.
22. Song, Y.; Palacios, A.C.; Thiagalingam, A.; Middleton, P.G. Azithromycin and tezacaftor/ivacaftor is associated with first-degree heart block in an adult with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020.
23. Burgel, P.R.; Munck, A.; Durieu, I.; Chiron, R.; Mely, L.; Prevotat, A.; Murriss-Espin, M.; Porzio, M.; Abely, M.; Reix, P.; et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, *201*, 188–197.
24. Dagenais R et al. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021, *10*(1), 23.
25. Ahmad, D.; Patel, M.; Mills, N.; Stephen, M.J. Real world experience of lumacaftor-ivacaftor at an urban cystic fibrosis center. In Proceedings of the 30th Annual



- North American Cystic Fibrosis Conference, Orlando, FL, USA, 27–29 October 2016; p. 32
26. Roehmel, J.F.; Ogese, M.O.; Rohrbach, A.; Mall, M.A.; Naisbitt, D.J. Drug allergy to CFTR modulator therapy associated with lumacaftor-specific CD4+ T lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020.
 27. Edenborough, F.P. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001, 56, 649–655
 28. Vertex. Kalydeco® Product Monograph. 2019. Available online: https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_kalydeco_en.pdf
 29. Jordan, C.L.; Noah, T.L.; Henry, M.M. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2016, 51, S61–S70
 30. Le-Rademacher, J.; Hillman, S.L.; Meyers, J.; Loprinzi, C.L.; Limburg, P.J.; Mandrekar, S.J. Statistical controversies in clinical research: Value of adverse events relatedness to study treatment: Analyses of data from randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 1183–1190
 31. Szentpetery S et al. A case report of CFTR modulator administration via carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus. *J Cyst Fibros.* 2022;21(4):721-724.
 32. Mutyam V., Sharma J., Li Y., Peng N., Chen J., Tang L.P., Falk Libby E., Singh A.K., Conrath K., Rowe S.M. Novel Correctors and Potentiators Enhance Functional Rescue of Cftr Nonsense Mutation Translational Readthrough. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2021;64:604–616.
 33. Brommel C.M., Cooney A.L., Sinn P.L. Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy for Lifelong Correction of Genetic Disease. *Hum. Gene Ther.* 2020;31:985–995. doi: 10.1089/hum.2020.138.
 34. Mall M., Bleich M., Greger R., Schreiber R., Kunzelmann K. The amiloride-inhibitable Na⁺ conductance is reduced by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal but not in cystic fibrosis airways. *J. Clin. Investig.* 1998;102:15–21.
 35. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R., O'Neal W.K., Boucher R.C. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004;10:487–493.
 36. Nickolaus P., Jung B., Sabater J., Constant S., Gupta A. Preclinical evaluation of the epithelial sodium channel inhibitor BI 1265162 for treatment of cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6
 37. Goss C.H., Jain R., Seibold W., Picard A.C., Hsu M.C., Gupta A., Fajac I. An Innovative Phase II Trial to Establish Proof of Efficacy and Optimal Dose of a New Inhaled Epithelial Sodium Channel Inhibitor BI 1265162 in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis: Balance-Cf™ 1. *ERJ Open Res.* 2020;6.
 38. Danahay H.L., Morris D.G., Gosling M. Reply to Olschewski et al.: TMEM16A Potentiation: Possible Drawbacks. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202:905–906.
 39. Gianotti A., Capurro V., Delpiano L., Mielczarek M., García-Valverde M., Carreira-Barral I., Ludovico A., Fiore M., Baroni D., Moran O., et al. Small Molecule Anion Carriers Correct Abnormal Airway Surface Liquid Properties in Cystic Fibrosis Airway Epithelia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1488.
 40. Michaels W., Bridges R.J., Hastings M.L. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells. *Nucleic Acids Res.* 2020;48:7454–7467.

