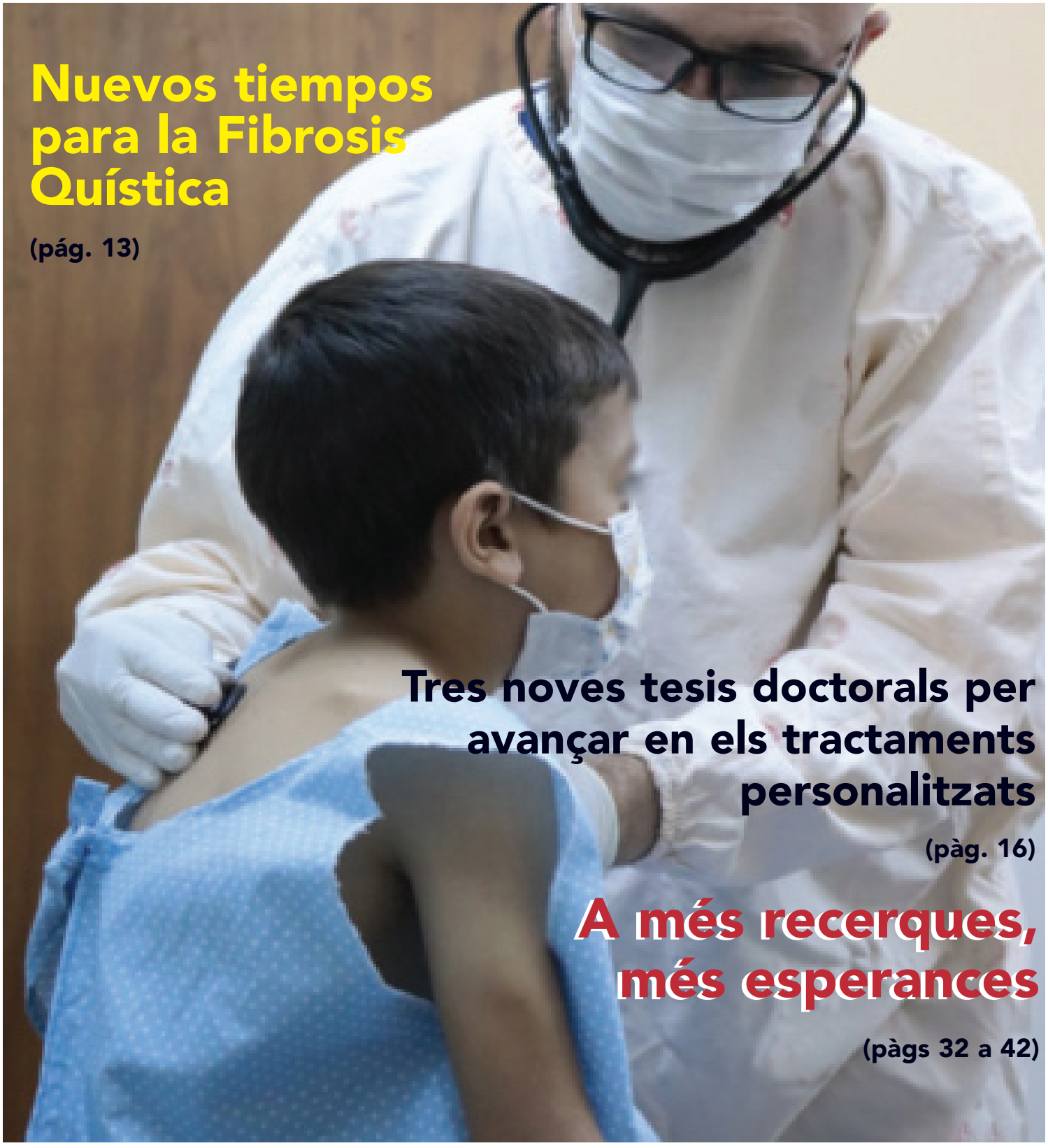
per a vèncer la fibrosi quística
revista de l'associació catalana de
núm. 76
Octubre 2022



Nuevos tiempos para la Fibrosis Quística

(pág. 13)

Tres noves tesis doctorals per avançar en els tractaments personalitzats

(pàg. 16)

A més recerques, més esperances

(pàgs 32 a 42)

Direcció i edició:
Associació Catalana de Fibrosi Quística
(Associada a la Federación Española de Fibrosis Quística)
Passeig Reina Elisenda de Montcada, 5
08034 BARCELONA
Tel i Fax: 93 427 22 28
E-mail: fqcatalana@fibrosiquistica.org
http://www.fibrosiquistica.org

Producció i Publicitat:
nectar-mecenix
Ronda del Molí, 60
08629 TORRELLES DE LLOBREGAT
Tèl. i Fax: 93 689 05 14
E-mail: ambar@periodistes.org
Fotografies: Associació Catalana FQ
Impressió: SERVICEPOINT
08820 EL PRAT DE LLOBREGAT
(Barcelona)

per a vèncer la fibrosi quística es distribueix als associats, administracions públiques, entitats sanitàries de suport, hospitals, etc.

EDICIÓ QUADRIMESTRAL. Tirada d'aquest número: 1.500 exemplars

per a vèncer la fibrosi quística manifesta l'opinió de l'Associació específicament als Editorials. Els articles signats expressen l'opinió dels seus autors, que l'Associació no té per què compartir necessàriament.

Associació Declarada d'Utilitat Pública

Junta Directiva de l'Associació

President: Celestino Raya Rivas
Vicepresident: Pedro Gaona Sorando
Tresorer: Francisco José Godoy Navas
Secretari: Francisco García Barrios
Vocals: Josefina Romero Carrillo
Marta González
Ruth Morejón de Giron Pastor
Estelle Delangle
Montse Martí
Mónica Recio Valcárcel
José Manuel Noguera
Ana Isabel García

Coordinadora: Nuria Sanz León
Administratiu: Jordi San Martín

GRÀCIES GRACIAS

L'edició d'aquest número de la revista ha estat possible gràcies al suport de:

Ajuntament de L'Hospitalet

Fundación "la Caixa"

Ajuntament de Barcelona

Diputació Barcelona

FUNDACIÓ PRIVADA DANIEL BRAVO ANDREU

Ajuntament de Gavà

Generalitat de Catalunya

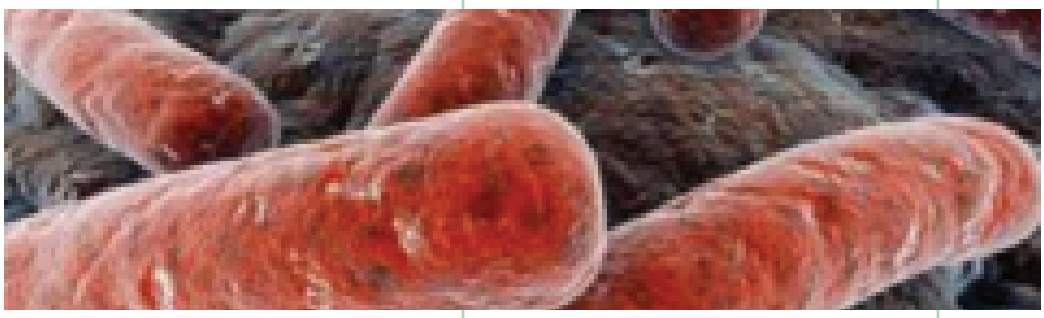
CaixaBank

Fundación MAPFRE

¿Qué es la FQ?

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética-hereditaria que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo. En los pulmones, en los que los efectos de la enfermedad son más devastadores, la FQ causa graves problemas respiratorios. En el tracto digestivo, las consecuencias de la FQ dificultan la absorción de los nutrientes durante la digestión. El defecto genético de la FQ se traduce en una alteración en el intercambio hidroelectrolítico de las glándulas de secreción exocrina. Este hecho da lugar a la aparición de secreciones anormalmente viscosas con estancamiento y obstrucción de los conductos (canales glandulares) del pulmón, del páncreas, de los hepato-biliares, de las glándulas sudoríparas y del aparato reproductor en el varón. Un diagnóstico precoz puede mejorar la calidad de vida y prolongar la esperanza de los pacientes.

Investigar



Estem en aquesta frontera prometedora i esperançadora en la qual els tractaments per a la Fibrosi Quística es van acostant cada vegada més a la causa subjacent que provoca la malaltia. Sabem que la causa són les mutacions en el gen responsable de produir la proteïna reguladora de la conductància transmembrana de la fibrosi quística (CFTR). Per aquesta raó, els científics estan explorant maneres de proporcionar una còpia correcta del gen per a tractar la FQ. Tenim tractaments moduladors i potenciadors (com el Kaftrio respecte del qual aviat podrem comptar amb ell per als pacients pediàtrics) que estan demostrant eficàcia i seguretat, regulant i donant suport a l'acció de la proteïna CFTR. No s'ha aconseguit l'accés per al 25% de les mutacions i ara mateix aquest és, a curt termini, el gran repte que tenim per davant.

S'estan explorant noves vies científiques, que van dirigides a aconseguir còpies correctes del CFTR en les cèl·lules, la qual cosa apuntaria a la diana del tractament de la FQ. Aquestes vies són el lliurament, la teràpia, l'edició de gens, fins i tot les cèl·lules mare, que són les plataformes que busquen acostar-se a l'origen, a la causa de la malaltia. Aconseguir el lliurament d'ADN a les cèl·lules pulmonars és un dels reptes científics que han rebut un impuls significatiu amb les tècniques emprades en les vacunes per al COVID que tantes morts de persones han evitat. L'ADN es fica en un paquet químic recobert d'un lípid que és capaç d'accedir més fàcilment a l'interior de la cèl·lula. Aquesta tècnica de lliurament també podria aconseguir-se amb uns certs virus. Però l'enorme dificultat està a travessar tant el moc que protegeix les cèl·lules, com travessar la membrana d'aquestes, i no sols ha d'aconseguir-se per a les cèl·lules pulmonars sinó també per a la resta de cèl·lules del cos afectades per la FQ. En definitiva, la dificultat està en quin mitjà de transport aconseguim per posar el necessari ADN modificat i portar-lo a totes aquestes cèl·lules. Tot això movent-se en un rerefons desconegut sobre què farà o com afectarà el nostre sistema immunològic.

Cadascun dels problemes que hem apuntat són, per si mateixos, línies de recerca específiques que necessiten de la col·laboració social, institucional i econòmica per superar les dificultats. Per això hem volgut visibilitzar en aquesta edició de la nostra revista la importància vital d'apuntar en tots els àmbits al pilar fonamental de la nostra esperança que és la ciència i que compartim amb tantes malalties minoritàries.

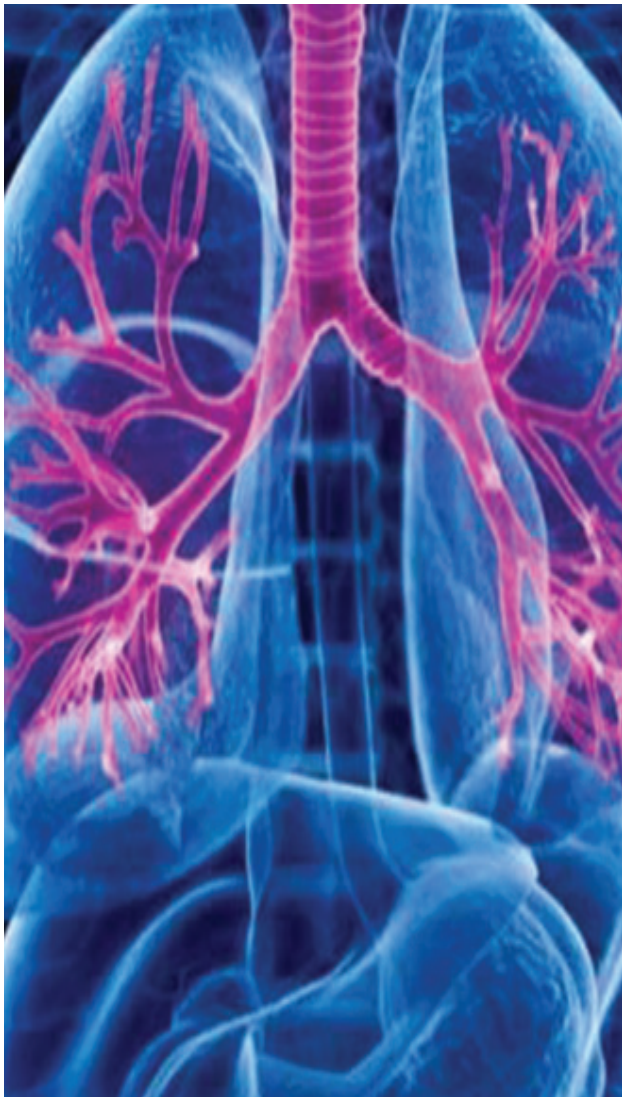
A través de l'opinió dels nostres entrevistats, del nostre president de la Societat Espanyola de Fibrosi Quística, de l'aportació de les tesis dels nostres recents doctors, dels nostres investigadors i clínics del dia a dia, trobareu l'estat actual de l'estudi, tractament i recerca entorn de la FQ. El treball en equip és la garantia dels nostres progressos.

Us animem a tots i a totes a continuar donant suport a la labor que ha realitzat i continua realitzant l'Associació durant els seus 34 anys d'existència des de la seva fundació, que no ha estat una altra, que treballar de manera incansable per aconseguir els grans avenços que han anat millorant la qualitat i esperança de vida de tots els que pateixen la Fibrosi Quística i de les seves famílies.

En el camí d'aconseguir més i millors tractaments està també la lluita contra les infeccions i la resistència als antibiòtics i és urgent redoblar els esforços i recursos econòmics per donar suport a la recerca en aquest camp. Ja tenim infeccions que és molt difícil erradicar i necessitem que no s'oblidi aquesta necessitat.

Demanem als poders públics que es dediquin més recursos a la recerca en general i especialment a la lluita contra les infeccions.

«Hemos avanzado mucho pero hay un largo camino por recorrer y, en ese camino, la Administración, la investigación y el tratamiento han de ir codo con codo y nosotros marcarles el camino»



Hay un consenso general a la hora de afirmar que la investigación científica es la que está desarrollando avances que suponen una mejora de la calidad de vida de los enfermos que sufren patologías complejas de índole genética, como es el caso de la Fibrosis Quística. Nuestro colectivo es testigo de estos avances porque los estamos viviendo, afortunadamente, en nuestra propia piel y eso hace que el éxito de la investigación nos anime a insistir y a reclamar todas las ayudas posibles para que los investigadores puedan seguir profundizando en sus conocimientos. Todo el mundo civilizado defiende la inversión en ciencia y tecnologia médica, porque eso salva vidas y permite vivir a los enfermos crónicos mucho mejor. Desde la revista de la ACFQ nos hemos querido acercar a la opinión directa de los beneficiarios del trabajo científico: a los pacientes y a sus familias y para eso hemos hablado con Juan da Silva, presidente de la Federación Española de FQ y con tres miembros muy activos de nuestro colectivo: Paco García, Deborah Balbuena y Xavier Godoy. Estas son sus reflexiones.

La primera cuestión la centramos en ver si la inversión económica en investigación les parecía satisfactoria en la actualidad y en que nos dieran su opinión sobre la importancia de la investigación científica para la mejora de la calidad de vida de los afectados.

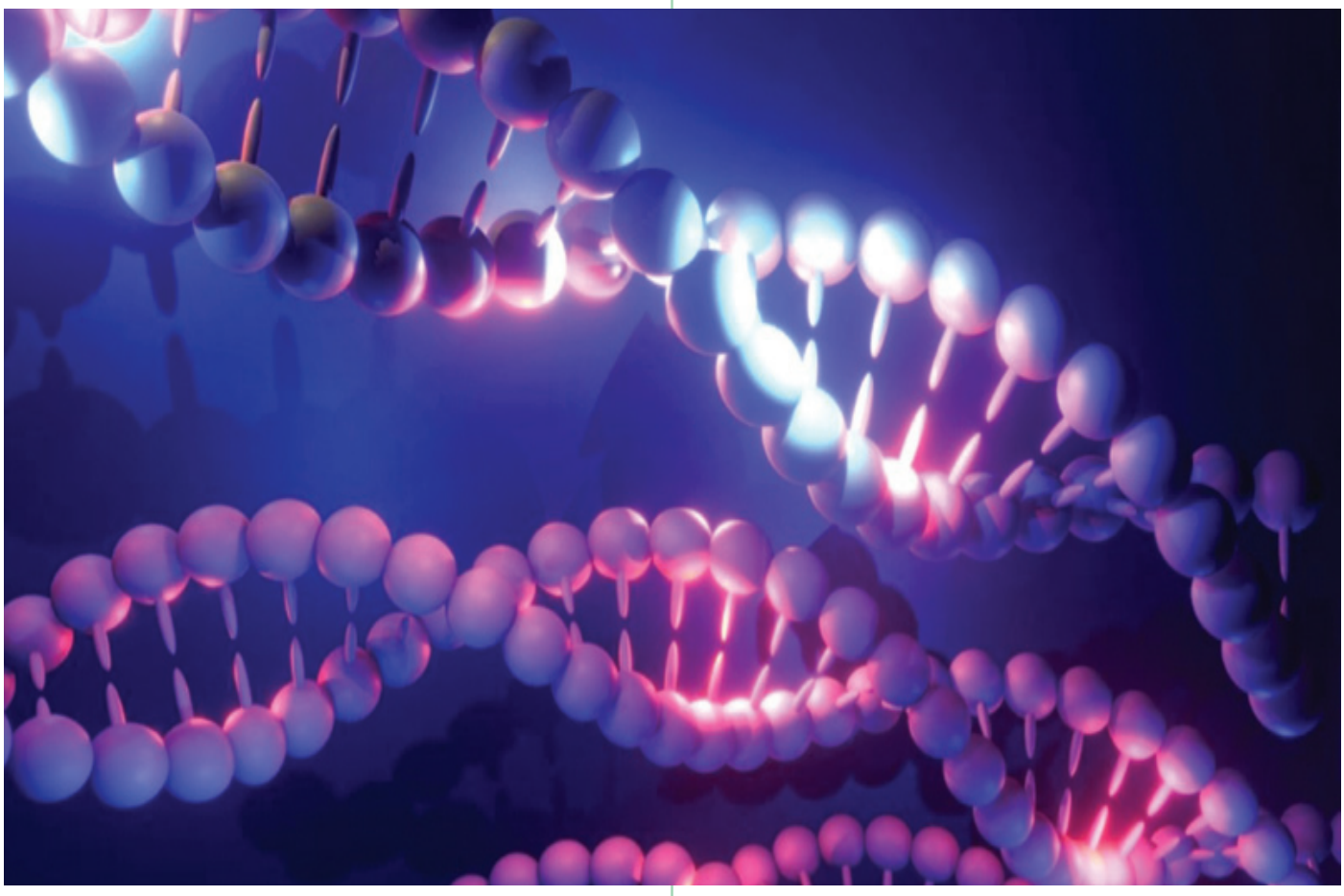
Para **Paco García**, miembro de la Junta de la ACFQ «La investigación es uno de los pilares de la estrategia de nuestra lucha contra la enfermedad. Dedicamos un esfuerzo considerable a ella a sabiendas que ponemos un granito de arena en el intento de logros científicos, tanto en el tratamiento del origen

de la enfermedad como en el tratamiento de sus secuelas o síntomas. No estamos en el cinismo que señalaba Unamuno del "que inventen los otros". Nuestra inversión en la investigación básica dirigida a la diana genética y a la investigación de estrategias antimicrobianas que se dirigen a los organismos que provocan las infecciones es fundamental y tenemos la esperanza de obtener resultados.»

Sin embargo, para **Paco García** «la inversión económica en ciencia deja en nuestro país mucho que desear ya que sigue siendo una pequeña parte de los presupuestos generales del Estado que se añaden a un muy pobre recorrido en los últimos años.».

Juan da Silva tiene una opinión parecida al respecto: «Creemos que la inversión actual en investigación es claramente insuficiente. En España, muchos investigadores trabajan en situaciones de gran inestabilidad, con interrupción de determinadas líneas de investigación por falta de recursos y, en ocasiones, tienen que recurrir a otras vías de financiación, como recaudaciones de fondos por parte de asociaciones de pacientes para poder apoyar dichas investigaciones o acabar investigando en otros países. Desde la FEFQ, en los últimos 15 años, hemos dedicado más de 300.000 euros a apoyar proyectos de investigación. Algo que también se hace desde muchas de las asociaciones de FQ en sus distintas CCAA. En estos momentos, tenemos abierta una línea de financiación para el proyecto "Plataforma de aislamiento, caracterización y producción de fagos para una terapia personalizada contra bacterias patógenas resistentes a antibióticos en pacientes con FQ", liderado por la Dra. Pilar Domingo-Calap de la Universidad de

El esfuerzo investigador se debe dirigir a la diana genética y a las estrategias antimicrobianas para garantizar la calidad de vida y la esperanza de los pacientes



Valencia, con el fin de encontrar alternativas terapéuticas al creciente problema de las bacterias multirresistentes.»

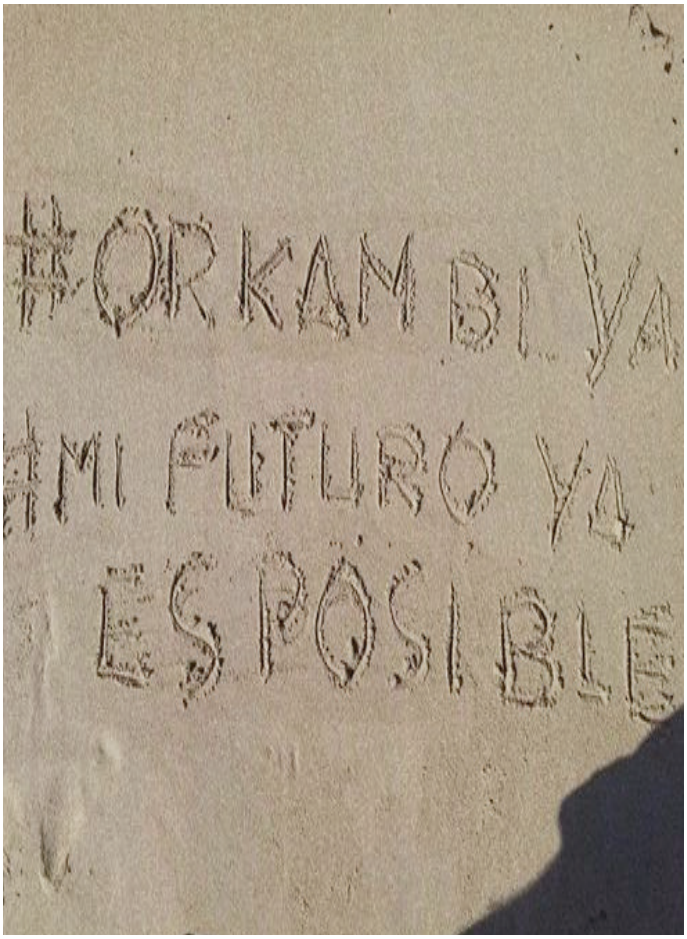
Y piensa, asimismo que: «la investigación es una parte fundamental dentro de la atención de la Fibrosis Quística porque es la única vía que nos permite desarrollar mejores tratamientos y, en última instancia, una cura para todas las personas con FQ en un futuro próximo.

«Gracias a la investigación —sostiene **da Silva**— hoy contamos con tratamientos revolucionarios, los moduladores de la proteína CFTR, que están enfocados a corregir el defecto de base de la enfermedad, y actualmente están disponibles para un 70% de la población de nuestro país con FQ. Pero todavía queda un 30% de personas con FQ que no puede beneficiarse de ninguno de estos tratamientos moduladores debido a su mutación, por lo que se deben seguir apoyando nuevas investigaciones que consigan dar una solución a cada persona con Fibrosis Quística.»

Deborah Balbuena tiene una opinión muy parecida: «La inversión en investigación es primordial para mejorar la vida de la personas y de las familias con fibrosis quística. Gracias a la inversión y al trabajo de instituciones como el IBEC, el IDIBELL o el VHIR nos encontramos en el punto que estamos ahora, con una mejora sustancial en la vida de muchas personas. No hay que parar de investigar ni de destinar recursos a ello porque queda todavía mucho camino por recorrer.»

Por su parte, **Xavi Godoy**, nos explica la realidad de la investigación sobre FQ en primera persona: «Considero que uno de los aspectos más destacables

Todavía hay un 30% de pacientes de FQ en España que no pueden beneficiarse de los actuales tratamientos. Les debemos no desfallecer en la investigación.



que refuerzan la importancia de la investigación científica en FQ es el incremento de la esperanza de vida durante los últimos 20 años. Es el argumento más prominente también por la traducción que tiene en la vida de los y las pacientes. Sumado a eso, podríamos hacer una lista muy larga de razones por las que la investigación, ya sea enfocada a buscar una fórmula que permita que los pacientes sinteticen CFTR arreglándose todos los efectos asociados a la patología, o para conseguir una mejora en los tratamientos actuales con el objetivo de tener una mayor eficiencia o para conseguir una reducción de los efectos adversos a los que nos vemos expuestos.

«Aún así, el ejemplo más contundente que yo uso para mostrar una traducción actual, tangible y con su aplicación a día de hoy en la vida de los pacientes, es el siguiente: yo he podido acabar el Grado en Bioquímica por la Universidad de Barcelona y estoy cursando el Máster de Biomedicina de la misma universidad, y os aseguro que son muchas las horas de dedicación teórica, pero también aplicada, puesto que la mayoría de las asignaturas tienen un extra importante de horas pràcticas en laboratorio; sumado a esto, el bachillerato no es una época fácil sabiendo

la presión que tienes para alcanzar cierta nota de corte.

«Durante toda mi vida estudiantil desde la ESO, yo he tenido que convivir con ingresos, tratamientos antibióticos endovenosos, intervenciones quirúrgicas y un sinfín de visitas médicas. Gracias a todos los avances que ha habido en la aplicación terapéutica, podía hacer en casa los tratamientos endovenosos o incluso conectado en clase sin necesidad de pasarme meses ingresado (debo decir que yo he hecho tratamientos de hasta tres meses de duración) dado que se crearon unos dispositivos portátiles menos pesados, que podías preparar en tu casa y que no requerían del uso de una bomba de infusión para poder inyectar el tratamiento; he podido hacerme varias intervenciones que hace años era impensable que pudieran ser ambulatorias, permitiéndome no saltarme tantas horas lectivas o poder presentarme a exámenes. Se debe destacar también que, cuanto más conocimiento hay sobre un tema concreto, más fácil es comprender la situación individual de cada persona; así, descubrir cada vez más aspectos asociados a la patofisiología y mecanismos relacionados con la Fibrosis Quística, permite que la información a profesorado y otras figuras docentes sea más clara y no pongan tanta resistencia a ciertas adaptaciones de horario o de otro ámbito que el paciente requiera.

«Este es solo un breve resumen que podríamos extender mucho más yendo caso por caso en cada una de las medicaciones y servicios que hoy en día los pacientes tenemos a nuestro alcance. Y también podríamos discutir acerca de todas las ventajas que parece que los novedosos tratamientos moleculares (kalydeco, orkamby y kaftrio) van a traer a todo el colectivo FQ.»

En cuanto a la suficiencia de recursos aplicados a la investigación, **Xavi** es contundente: «Respondiendo a la segunda cuestión, no tengo conocimiento del total de dinero invertido en investigación en FQ en España pero como investigador biomédico en un laboratorio de la universidad, sé en qué condiciones nos vemos obligados a trabajar la mayoría. Está claro que es necesaria mucha más inversión en investigación científica puesto que, realizando una "ratio" de porcentaje del PIB invertido en investigación por número de artículos publicados, España está en el primer puesto. Tenemos muy buena investigación y pocos países saben optimizar los recursos como nosotros (característica diferencial del científico español y que tan valiosos nos hace). Ahora imagínense lo que podríamos llegar a hacer con muchos más recursos de maquinaria, productos específicos para ensayos, que no tengamos que decidir entre hacer un experimento u otro porqué solo hay dinero para uno y que el otro lo tengamos que hacer con métodos anticuados, con contratos y becas de doctorado y contratos postdoctorales que comprometan la solvencia económica del personal investigador haciendo que no haya tanta gente que tenga que decidir marchar fuera para vivir en condiciones y que podamos dedicar tiempo sin otras preocupaciones a nuestro trabajo aquí. De este modo, ¿la inversión en investigación es satisfactoria? Sí, y mucho, pero por el potencial investigador que tenemos. Ahora bien, ¿es suficiente?. No, y queda muy lejos de serlo.

La calidad de nuestros investigadores es excelente y pocos paises saben optimizar los recursos como nosotros. El país reclama un esfuerzo inversor.

«Solo quiero recalcar algo que se me ha olvidado antes en relación a la importancia de la investigación en FQ y como ejemplo más actual: la necesidad de seguir buscando terapias similares a Kalydeco, Orkamby y Kaftrio para ese porcentaje de pacientes que no pueden aprovecharlo.»

Nos interesaba preguntar a nuestros invitados de qué modo, a su juicio, se podía mejorar la intervención de las asociaciones de pacientes en lo relativo a la asistencia, las terapias médicas, la dispensación de fármacos, etc.

Para **Deborah** «las asociaciones son las que mejor conocen las dificultades en los aspectos prácticos del día a día, de las personas afectadas y sus familias. La bidireccionalidad y la calidad en las comunicaciones entre ambas es —en su opinión—, la clave del éxito. De la misma manera que es importante una locución fluida entre asociaciones y unidades especializadas para saber cómo facilitar y mejorar ese día a día.»

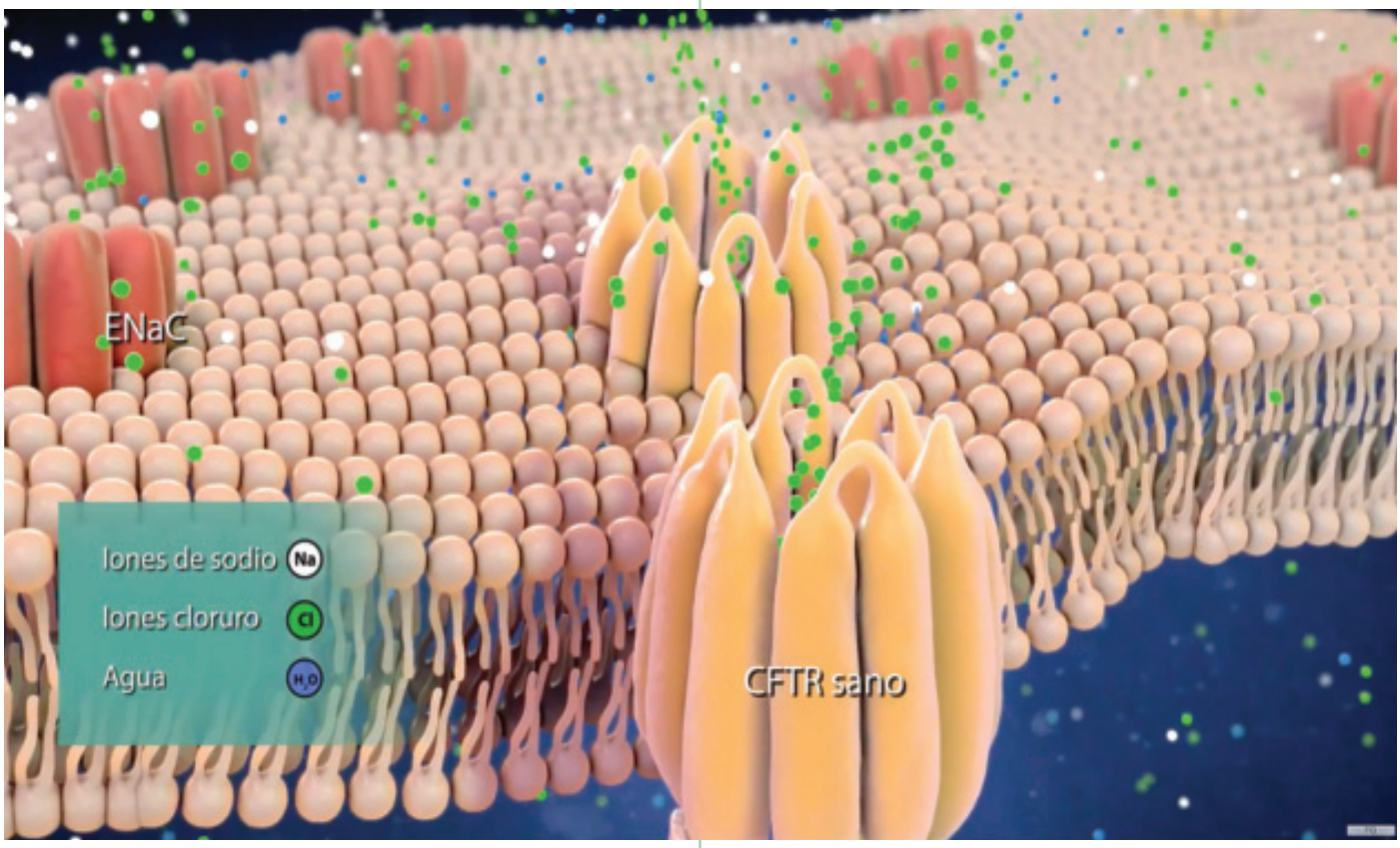
«Hay aspectos que no siempre requieren una gran inversión económica —matiza—; a veces basta con cambios en la logística o en la organización. Un buen ejemplo de ello fue poder agrupar visitas y pruebas en el mismo día.»

«Así pues, —afirma— desde mi punto de vista para seguir mejorando es necesario el trabajo en equipo, la comunicación bidereccional y el compromiso de todas la partes implicadas.»

Xavi aprovecha para lanzar al respecto una inciativa brillante: «Considero que la Asociación Catalana de Fibrosis Quística es el mejor ejemplo de buen acompañamiento al paciente y familiares, así como el mejor ejemplo de lucha del paciente y familiares para conseguir aprobar presupuestos para investigación o para la aprobación de medicaciones/recursos que van a mejorar la calidad de vida de los pacientes.»

«Esto lo digo porqué la Asociación, con los recursos que también cuentan, es capaz de poner solución a muchos problemas que surgen y a responder a requerimientos de equipos médicos/investigadores, así como de familias de pacientes, pero siempre con mesura. No se pide cualquier cosa y por qué sí. La única cosa que incluiría que ahora me viene a la cabeza es un apartado de educación al paciente. Dado que es una patología multidisciplinar y que hay tantos frentes a tratar, muchas veces el paso a una autonomía total en las unidades de adultos hace difícil una pronta adaptación. Así, una figura educadora podría realizar un seguimiento de los pacientes que lo requiriesen, así como una ayuda para integrar todo aquello que les ocurre y que tienen que tratar que facilitaría la organización de las terapias. Sumado a esto, podría ser una pieza fundamental en el acompañamiento del diagnóstico, incluso en la etapa preadolescente. Y digo de establecer esa figura a través de la asociación porqué en las unidades sería muy difícil de implantar, tanto por financiación como por logística.»

Iría bien plantearse un servicio de formación del paciente organizado por la Asociación. Podría ser una pieza fundamental en el acompañamiento del diagnóstico.



Para **Juan da Silva** «hace falta una mayor participación de las asociaciones de pacientes en los órganos de toma de decisiones, como el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ya que somos quienes mejor conocemos las necesidades y podemos servir de guía para mejorar las estrategias y políticas necesarias en cada situación. Sin la voz de los pacientes no puede haber una verdadera atención sanitaria centrada en la persona.»

«El SNS debe ser más accesible y el paciente debe poder participar en las decisiones sobre su salud. Pacientes y familiares tenemos una perspectiva del impacto que tiene la enfermedad sobre la vida, el trabajo y la familia, y esta experiencia debería considerarse muy valiosa para los profesionales sanitarios, legisladores y demás agentes.

«Además, por nuestra parte, tener una junta directiva implicada y un equipo de trabajo eficaz, efectivo y lleno de recursos, es el primer paso para que una asociación de pacientes pueda estar vigilante ante las actuaciones de los organismos públicos y tenga capacidad de actuación y reivindicación cuando se detecten necesidades.»

Según **Paco García**: «La intervención en el proceso asistencial de nuestros pacientes es vital para la Asociación, es su esencia de existir, por eso, tratar de conseguir una mejor organización sanitaria, una mayor sensibilización de nuestros clínicos, una aportación de medios que va más allá de la asistencia de nuestro sistema de salud, es lo que justifica nuestra acción diaria, cotidiana, de contacto con nuestros asociados. Seguimos y seguiremos tratando de convencer a nuestros socios para una mayor implicación, que es lo que nos da la fuerza colectiva para influir en las instituciones relacionadas con todo el sistema sanitario. Es también lo que nos da visibilidad para intentar conseguir recursos para potenciar nuestros centros de investigación y nuestros hospitales de referencia.»

Nos interesaba, asimismo, detectar las carencias en lo relativo al tratamiento de la FQ en el ámbito científico, médico, institucional-administrativo… que pudieran identificar en concreto nuestros invitados.

Y para **Paco García** estaba muy claro: «Encontramos a faltar una mejor coordinación de los servicios sanitarios. La FQ necesita de una aportación multidisciplinar: neumólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos….. y es ahí donde todavía no tenemos armonizados todos los canales y servicios.»

Deborah introduce en su reflexión algunos aspectos muy interesantes: «En el área institucional-administrativa se necesitan más medidas para pacientes adultos.

«Hay terreno que se ha ido ganando gracias al trabajo de las asociaciones, para padres y madres de personas con fibrosis quística. Pero ¿qué pasa cuando el paciente es adulto? Ayudas económicas, compensaciones, reducciones de jornada… ese es el reto ahora.»

«En lo que se refiere al ámbito científico, es necesario continuar investigando las *mutaciones sin sentido*, las que no quedan cubiertas por los nuevos fármacos moduladores de la proteína CFTR y desarrollar alternativas farmacológicas para bacterias multiresistentes.»

«Por otro lado siempre me he preguntado por qué hay tan poca literatura científica en lo referente a las hemoptisis. Más allá del proceso de inflamación que las precipita, se podrían prever o tratar mejor si conociéramos aspectos que intervienen directamente. Humedad relativa, clima, contaminación atmosférica, predisposición genética, estrés… bajo mi punto de vista aquí hay un largo camino por recorrer.

«Más allá de las línias de investigación que hay en marcha en el ámbito digestivo, me gustaría destacar algo que es común en muchas de las personas afectadas de fibrosis quística, sin que se conozca la causa exacta que lo provoca ni la mejor opción para tratarlo: la distensión abdominal. Si bien es cierto que no es una afectación grave y que no requiera medidas de urgencia, si que creo necesario tenerlo en cuenta para futuras investigaciones.»

«En el ámbito médico hay tres aspectos que son pilares importantes para el bienestar de las personas con fibrosis quística y no se están tomando con la consideración que merecen: fisioterapia, ejercicio físico, acompañamiento psicológico. Hace falta mucho trabajo todavía para que a estos tres pilares se les

Reclamar la mejor organización sanitaria, apoyar a nuestros clínicos en su esfuerzo terapéutico y conseguir los recursos para investigar es nuestra esencia de existir

otorgue la misma importancia que a otros, como por ejemplo a la nutrición. Tenemos visitas frecuentes con nutrición, por qué no con un entrenador o entrenadora física, profesional de la psicología o fisioterapeuta?»

«Y para acabar, quiero destacar la necesidad de un circuito alternativo de ingreso en caso de agudización. El hecho de pasar por urgencias, con todo el desgaste que eso supone, el cribaje, el no aislamiento para infecciones cruzadas, la imposibilidad de descansar… es totalmente innecesario cuando ya tenemos un diagnóstico claro y sabemos los pasos que hay que seguir a continuación. Hay que invertir esfuerzos y recursos para que "esperar una cama" en planta, pueda llevarse a cabo de otra manera.»

Para **Xavi Godoy** es muy importante «la integración del seguimiento del paciente entre todas las disciplinas que llega a tocar. Es muy difícil llevar bien y de forma organizada las visitas, terapias y "deberes" de tres o más especialidades distintas y tener en consideración en cada visita todo lo relacionado con ellas. La FQ es una enfermedad sistémica y se trata por secciones: el pneumólogo se encarga de los pulmones, afecciones respiratorias, etc; el gastroenteorólogo de los problemas digestivos... Pero, ¿cómo puedo ser yo capaz de tratar mi diabetes si tengo que llevar una dieta hipercalórica pero no puedo echar mano de azúcares rápidos sino que me tengo que empachar de comida haciendo que mi estómago, que también está hasta arriba de antibióticos, esté cada vez más delicado pero, a la vez, procurando que no me suba el azúcar con ingentes cantidades de comida? O bien, ¿cómo puedo seguir haciendo cierto ejercicio y puedo evitar que vea un retroceso grande en mi estado de salud y en mi fuerza muscular en el caso de hacer una hemoptisis si tengo que interrumpir todos los tratamientos?

La Administración debe ser más ágil a la hora de garantizar el acceso a los nuevos fármacos y hemos de hacer más sencilla la rutina en los casos de agudización

«Estos son algunos ejemplos en los que el mismo paciente tiene que hacer su integración por él mismo (por mucho que pregunte muchas veces) y que, a base de empirismo, vaya llegando a ciertas conclusiones que, si bien sirven, están lejos de ser las más óptimas.»

Para el presidente de la Federación Española, **Juan da Silva**, en cambio: «En este momento, necesitamos que se autorice cuanto antes la ampliación de Kaftrio® para niñas y niños de entre 6 y 11 años y Symkevi® de 6 a 11 años. Sabemos los excelentes resultados que tiene Kaftrio® frenando el deterioro que produce la enfermedad y los otros tratamientos deben estar igualmente disponibles para ganar tiempo mientras este tratamiento no llega para esas edades o en aquellos casos en donde los médicos consideren. Las autoridades sanitarias tienen una responsabilidad muy grande para que esos niñas y niños no vean limitada su futura calidad de vida por no poder acceder de forma temprana a este tratamiento, pero sobre todo el laboratorio tiene que ofrecer unas condiciones razonables que puedan ser asumidas por el Sistema Nacional de Salud con tiempo, como realizó el pasado año con la presentación del fármaco para mayores de 12 años.»

«En este sentido, desde la FEFQ, reclamamos más agilidad en el acceso a los medicamentos innovadores para la Fibrosis Quística aprobados en Europa, siguiendo el modelo de otros países de la Unión Europea, donde los pacientes, por ejemplo, pueden acceder inmediatamente a los tratamientos, una vez se aprueban en Europa, sin tener que esperar al acuerdo económico entre Sanidad y laboratorio. Actualmente nos encontramos con un nuevo retraso en el acceso, esta vez en la presentación pediátrica, que hará perder la oportunidad de frenar el deterioro a muchas niñas y niños en nuestro país, mientras el laboratorio y el Ministerio de Sanidad llegan a un acuerdo económico.»

«Otro de los principales retos que tenemos las familias con FQ es la creación de unidades multidisciplinares que ayuden a mejorar el seguimiento de las personas con FQ y una mayor dotación de recursos de las unidades de referencia en Fibrosis Quística. Todo ello, de acuerdo con el "Consenso europeo de normas asistenciales para pacientes con FQ" y, como comentábamos al principio, seguir apostando por la investigación en la búsqueda de problemas como la resistencia a los antibióticos y la búsqueda de una cura definitiva.»

No queríamos terminar el reportaje sin solicitar a nuestros invitados un balance actual de los aspectos positivos y negativos del tratamiento de la FQ. Este fue el resultado.

Para **Juan da Silva**: «Estamos viviendo un momento muy esperanzador en el colectivo FQ, que se inició hace 10 años con la aparición del primer modulador CFTR y que ha tenido su impacto más grande con la llegada de Kaftrio®. Las personas con Fibrosis Quística que han podido beneficiarse de estos tratamientos están experimentando un cambio espectacular en su calidad de vida. Estamos pasando de un tratamiento paliativo de los síntomas a corregir el defecto de base que condiciona la enfermedad con un tratamiento personalizado y con escasos efectos secundarios. Y, según se vayan aprobando las indicaciones infantiles de estos moduladores, las personas con FQ podrán iniciar el tratamiento de forma precoz, disminuyendo así las consecuencias de la enfermedad y el deterioro de su salud. Esto cambiará todo el abordaje terapéutico de la FQ hasta que en un futuro se consiga un tratamiento curativo.»

«Pero, en este momento, no podemos olvidarnos del 30% de la población española con FQ que aún no dispone de una alternativa terapéutica para su mutación, ni de las secuelas ya existentes que los moduladores no han podido solucionar: complicaciones digestivas, infecciones multirresistentes, afectaciones hepáticas, etc., o de las personas que no toleran bien este tipo de tratamientos moduladores. «

«Por ello, esperamos que, como resultado de una amplia variedad de investigaciones, que hay ahora mismo en marcha, lleguen pronto tratamientos para hacer frente a la enfermedad desde todos estos aspectos.»

Para **Paco García** de «aspectos positivos, afortunadamente tenemos muchos: desde el cribado neonatal que detecta la enfermedad y agiliza la medicación, al acceso a tratamientos moduladores y reguladores de la disfunción genética que provoca la FQ, que en los últimos años ha dado un enorme salto de calidad en el trato médico de nuestros pacientes. Hoy, gracias a esos avances, la esperanza de vida y la calidad de vida han aumentado significativamente y nos permite ver con mucha esperanza el día que controlemos totalmente la enfermedad. Además, se ha conseguido con nuestra mediación, que los centros de asistencia estén a la altura de cualquier servicio a nivel europeo.»

Pero también hay aspectos a mejorar: «yo remarcaría una mala gestión de los servicios de fisioterapia que dependen del CatSalut y que todavía no han

asumido una remodelación profunda de los medios y la asistencia. Desde el punto de vista de nuestro Sistema Nacional de Salud siguen siendo muy largos los procesos de acceso a medicamentos que estando aprobados por la EMA se eternizan hasta que llegan a la financiación e integración en nuestras comunidades.»

Para **Deborah**, entre los aspectos positivos: «destacaría en primer lugar los fármacos moduladores que han cambiado la vida a tantas personas.

La evolución de los aparatos nebulizadores también ha supuesto una mejora importante. Lo que suponía nebulizar hace 20 años con una máquina enorme, pesada y ruidosa que llevaba un tubo incorporado para desaguar en una ventana y que tenía que estar enchufada en todo momento, no tiene nada que ver con las medidas reducidas del i-neb, por ejemplo, que ni siquiera tiene que estar enchufado a la corriente mientras se hace el tratamiento. Y otro aspecto positivo primordial para mi es la posibilidad de hacer tratamiento endovenoso en casa. La maravilla que supone el sistema Intermate, por ejemplo, que permite poder vivir y hacer vida "normal" ¡e incluso trabajar en algunos casos! mientras haces tratamiento endovenoso.

«Como aspecto negativo destacaría el transporte de la medicación al domicilio. Cuando se nos pauta tratamiento antibiótico en casa, el volumen que ocupa la medicación y el peso que tiene no es de fácil gestión. Con una agudización, con el catéter recién puesto, con desaturación-fatiga o imposibilidad de hacer esfuerzos, se complica aún más. Esto se ve traducido en dependencia, dependencia de otra persona, dependencia de un coche... sin contar con la dificultad añadida de personas que viven en otras poblaciones.»

«Hay que destinar recursos a organizar y empaquetar mejor la medicación endovenosa y a optimizar su transporte, con el objetivo de mejorar y facilitar la autonomía de los pacientes adultos en este circuito.»

Xavi Godoy resulta muy explícito: «Aspectos negativos: muy extenso puesto que como tratamiento también debe contarse el ejercicio, la dieta adecuada para cada paciente y la parte psicológica, además de las terapias convencionales. El segundo aspecto negativo, pero que parece que con los tratamientos moleculares está desapareciendo, es la cantidad ingente de esfuerzo que requieren y que sea meramente paliativo, a la vez que depender de ello totalmente para no tener una reducción muy brusca de la calidad de vida. Requiere un esfuerzo que frustra, porqué sueles tratarte para empeorar más lento, cosa que me parece positiva. Es decir, saber que si no lo hicieses estarías ingresado mucho tiempo y tu esperanza de vida se reduciría aún más, es algo muy positivo, pero no deja de ser frustrante, sobre todo en ciertos momentos en los que tu estado de salud es delicado, dedicar tanto tiempo para unos resultados que no te parecen reales, pues sigues estando mal y cada vez peor. Como apunte, sumaría las resistencias de las bacterias a los antibióticos y la ausencia de un tratamiento sustitutivo de la corticoterapia para las ABPA (Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica)»

«Positivos: creo que el titular de este apartado es la estabilidad que ofrecen Kaftrio, Orkamby y Kalydeco al paciente. Dejando a un lado el mejorar lo suficiente como para evitar un trasplante en personas que ya lo requieren, poniéndolo como caso más extremo, estamos hablando de dos factores cruciales: en primer lugar, a todas esas personas afectas de la enfermedad con un sintomatología ya delicada les ha otorgado una estabilidad sobre la que trabajar y sobre la que ven resultados positivos al seguir los tratamientos; por otro lado, todos aquellos pacientes preadolescentes que empiecen el tratamiento van a ahorrarse durante mucho tiempo efectos de la enfermedad que acaban surgiendo y van a poder no sufrir por ciertos procesos nada agradables de vivir. Como todo tratamiento, no se sabe que implicaciones va a tener a futuro en cuanto a eficacia y/o *side effects*, pero lo que está claro es que está funcionando como el mejor aliado para dar una motivación a todos esos pacientes que llevamos años pasándolo mal, así como una herramienta para retener (que no detener) el rápido avance de la enfermedad en la adolescencia.»

La dureza de la enfermedad exige el máximo apoyo psicológico, la máxima simplificación de trámites y el máximo soporte económico en la búsqueda de la curación

Nuevos tiempos para la Fibrosis Quística

Oscar Asensio de la Cruz
Presidente de la SEFQ
Presidente de la FuEFQ
Coordinador de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

La Fibrosis Quística está entrando en una nueva etapa de su evolución y pronóstico. Aunque de forma constante desde mediados del siglo pasado ha habido avances en ella, ha sido en esta última década con la aparición de los moduladores altamente eficaces de la CFTR cuando estamos dando los pasos más decisivos. Estos corrigen la proteína defectuosa responsable de los síntomas de la FQ, colocándonos en una fase que definitivamente parece acabar con el deterioro progresivo de la enfermedad y nos abre un camino hacia una futura posible curación.

La aparición a partir del año 2012 de Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi® y definitivamente y más recientemente Kaftrio®, han permitido cambiar la situación de aquellos pacientes cuyas mutaciones son susceptibles de responder al tratamiento. El cambio en la calidad de vida es espectacular, recuperando función pulmonar perdida, reduciéndose de forma significativa la tos y la expectoración así como las exacerbaciones pulmonares y la necesidad de tratamientos antibióticos endovenosos e ingresos hospitalarios. Mejora, en su conjunto, la calidad de vida y también aspectos nutricionales así como la tolerancia al ejercicio.

Con su aplicación terapéutica en enfermos concretos se están observando también cambios no percibidos en los estudios iniciales no menos importantes. Por ejemplo, la buena respuesta en los pacientes con enfermedad avanzada y en aquellos que presentan infección crónica así como en parcelas concretas como en la fertilidad, donde junto con la mejora

La fibrosis quística es un trastorno hereditario caracterizado por la congestión pulmonar, así como la infección y malabsorción de nutrientes por parte del páncreas

clínica, se abren nuevas posibilidades a muchas pacientes.

El cambio es sustancial. Estamos pasando de un tratamiento paliativo de los síntomas, a corregir el defecto básico que condiciona la enfermedad. De un tratamiento sintomático general para todos, a un tratamiento de precisión, personalizado, altamente eficaz y con escasos efectos secundarios.

A pesar de la satisfacción de disponer de estos tratamientos, cerca de un 30% de la población española con FQ, aun no dispone de una alternativa terapeútica, ya que su genotipo no presenta la mutación F508 del todo necesaria para que el tratamiento

sea efectivo. Es más, aun teniendo las mutaciones oportunas, en España (esperemos que por poco tiempo) los menores de 12 años aun no pueden beneficiarse de su uso. Un uso que, para los menores de 30 kg de peso, será con la presentación pediátrica a mitad de dosis.

Es evidente que el inicio precoz del tratamiento, si es posible tras el diagnóstico neonatal —o fetal en su caso— va a ser otro paso, en este caso definitivo, para que la enfermedad deje de ser la que conocemos. Tendremos que reescribir la nueva FQ hasta que finalmente se consiga un tratamiento curativo.

La investigación para un tratamiento curativo sigue avanzando. Mientras tanto, hay que mantenerse en las mejores condiciones posibles

Que todos los pacientes tengan tratamiento y que finalmente lleguen tratamientos curativos son los máximos retos del futuro, pero no los únicos.

El tratamiento de las secuelas que haya condicionado la enfermedad está siendo objeto de un nuevo impulso de investigación para quienes el inicio de los nuevos tratamientos haya llegado tarde. De qué manera tratar las infecciones y especialmente las multirresistentes, está en el foco de la investigación. Nuevos antibióticos y nuevas estrategias (Fagos, inmunoterapia…) y combinación de todas ellas, están siendo intensamente investigadas. Mejorar las complicaciones digestivas, nutricionales y endocrinológicas, así como otras alteraciones secundarias que se producen con el avance de la enfermedad, también seguirán en nuestro foco de atención.

En relación con la incorporación de nuevos moduladores, estos están siendo investigados por diferentes laboratorios buscando mejorar lo ya existente. Las perspectivas son muy interesantes. A este nivel hay varios estudios muy avanzados para pacientes con mutaciones no cubiertas con el Kaftrio®. Otra profunda investigación también se ocupa de buscar modelos celulares u organoides para testar los posibles nuevos tratamientos, así como para poder implementar estudios *in vitro* que puedan permitir una mayor rapidez de resultados en los ensayos y que puedan llegar antes a los pacientes.

No todos los pacientes con indicación de Kaftrio®, responden plenamente, ni todos en función de su situación basal o complicaciones, lo toleran adecuadamente. Se precisa de alternativas con mejor índice terapéutico (más eficaces y con menos efectos secundarios) también para estos casos.

Mientras no llegue un tratamiento curativo, en el nuevo escenario que se nos ha abierto, debemos incidir en la adecuada adherencia/cumplimiento del tratamiento de base habitual, más allá de los nuevos moduladores. No es descartable que podamos simplificar el tratamiento a medio-corto plazo, incluso que el seguimiento se pueda reducir en función de cada caso y de la situación clínica del paciente. Hay diferentes estudios analizando la situación pero siempre se deberá individualizar en cada caso y de acuerdo al pacto alcanzado entre el paciente y el equipo médico.

Será necesario buscar soluciones a todos estos nuevos retos. Nuevas definiciones para las exacerbaciones especialmente en pediatría (si apenas se presenta tos), como diagnosticar las infecciones sin apenas expectoración… son algunos de los retos que deberemos ir respondiendo.

Mientras tanto la investigación para un tratamiento curativo sigue avanzando. Nuevos vectores más eficaces para la sustitución del material genético alterado (terapia genética) se están aplicando de nuevo en la actualidad con buenos resultados. También la transferencia de información de cómo producir la proteína CFTR de forma adecuada (Terapia RNAm) utilizando nanopartículas lipídicas o vesículas extracelulares, se está ensayando con éxito. Diversos estudios con este tipo de tratamiento RNAm de forma nebulizada se están completando en la actualidad y verán la luz en los

próximos meses. Hasta la actualidad, estos tratamientos tendrían una duración limitada, por lo que se deberían readministrar tras un período determinado.

Nuevas terapias de editación genética que cortan el material genético alterado y lo reemplazan por el adecuado en las células basales del epitelio respiratorio, pueden ser importantes tratamientos de futuro.

Desde la sociedad científica nunca vimos un futuro tan esperanzador. En los próximos meses y años nos van a llegar ampliaciones de edad para iniciar mas precozmente los tratamientos así como nuevos tratamientos no dependientes de las mutaciones existentes. Mientras tanto, debemos apostar por la adherencia al tratamiento para llegar en las mejores condiciones posibles a las innovaciones futuras.

Seguir trabajando conjuntamente las asociaciones de pacientes y la Sociedad Española de Fibrosis Quística es el mayor seguro para que ello sea una realidad lo antes posible.

Juntos mejor.

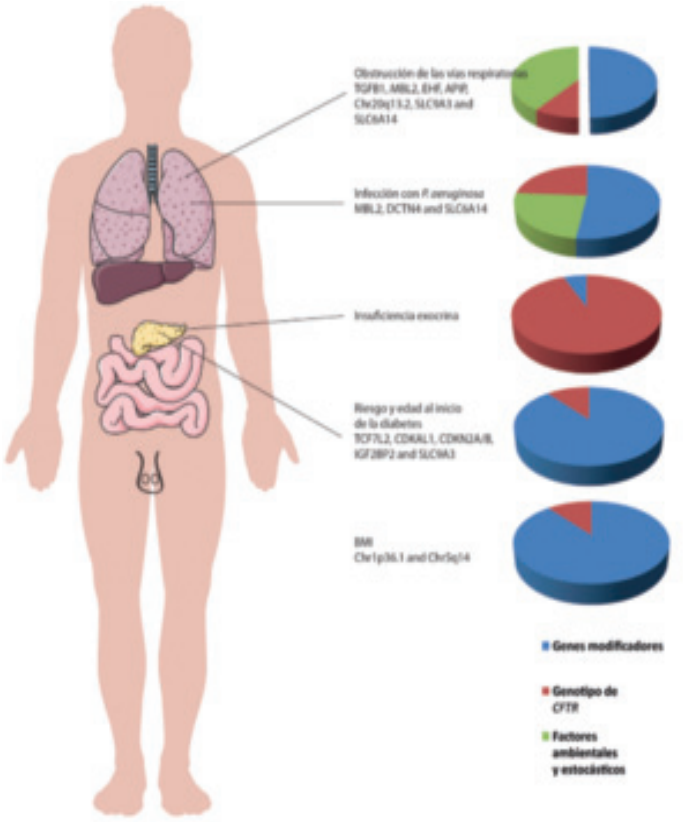
Volem agrair a tots els socis, col·laboradors, empreses i amics que fan donacions i organitzen activitats per continuar la lluita contra la fibrosi quística, la seva generositat i el seu extraordinari esperit solidari. Sense el seu esforç no podríem mantenir la col·laboració econòmica per millorar les unitats hospitalàries ni contribuir a la recerca biomèdica.

Joves investigadors

Tres tesis recents de doctors vinculats a la fibrosi quística, obren noves perspectives en l'estratègia de nous tractaments

En aquest darrer període des del nostre darrer número de la revista, nous investigadors, joves i experimentats, han presentat les seves respectives tesis doctorals, en aquest cas centrades en la fibrosi quística com a matèria d'anàlisi i estudi. Es tracta dels ja doctors, Javier Checa de l'IDIBELL, Núria Blanco de l'IBEC i Antonio Álvarez de la Vall d'Hebron. Tots ells, vells coneguts nostres, s'han caracteritzat per estudiar a fons diversos processos relacionats amb la malaltia i els ha merescut el màxim reconeixement acadèmic.

Els treballs, molt elaborats i interessants, es poden consultar a la web de l'ACFQ, però per aquells que només vulguin tenir un coneixement resumit de les respectives tesis, us fem un avançresum d'aquestes tres excel·lents recerques.

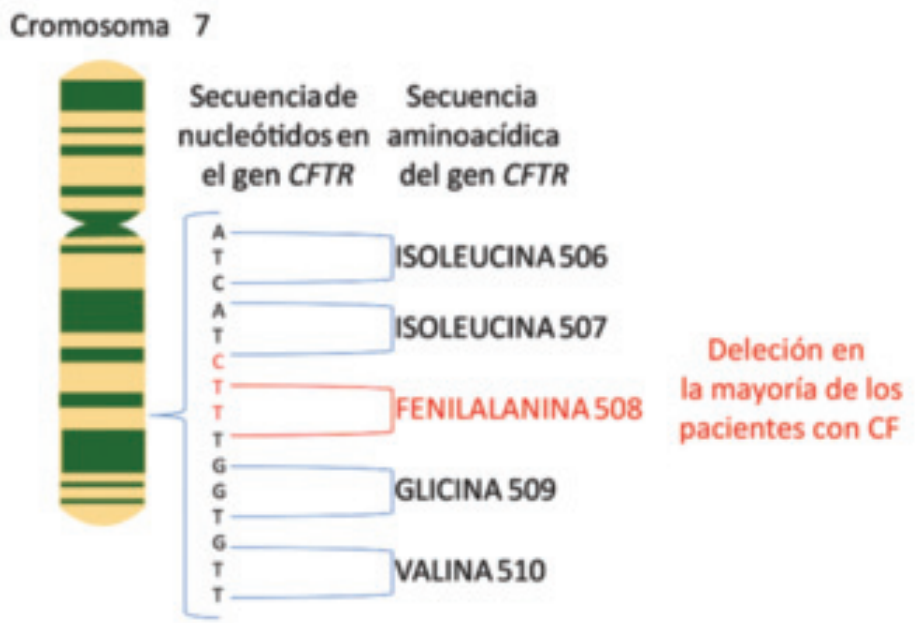


Principales características de la CF y contribución relativa de los genes modificadores a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Javier Checa Raya va presentar el desembre del 2020 la seva tesi doctoral a la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, sota el títol «Identificación de genes relacionados con la susceptibilidad al estrés oxidativo en células epiteliales de las vías respiratorias de fibrosis quística mediante genómica funcional utilizando una genoteca aleatorizada de siRNAs»

La tesi, realitzada al Departament de Genètica Molecular de l'Institut d'Investigació Biomèdica de l'Hospital de Bellvitge (IDIBELL), va ser dirigida pel doctor Josep Maria Aran Perramon i tutoritzada per la professora Josefa Badia Palacín. Javier Checa va aconseguir així el títol de doctor en Biotecnologia per la UB amb un treball de més de 460 folis.

Aquest és el brevísim resum:



Localización del gen *CFTR* y de la mutación F508del. Modificado de *Investigación y ciencia* (febrero, 1996).

Identificar nuevos genes implicados en el estrés oxidativo facilita el diseño de nuevas dianas terapeúticas y estrategias de tratamiento

Introducción: Las manifestaciones pulmonares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en más del 90% de los pacientes con fibrosis quística (CF) que superan el período neonatal. El proceso inmunoinflamatorio crónico, agravado por infecciones bacterianas recurrentes que inducen un aumento del estrés oxidativo, es un componente clave de la destrucción progresiva que se produce en su tracto respiratorio. Así, el aumento de las especies reactivas de oxígeno debido a la activación persistente de los neutrófilos, junto con la protección antioxidante reducida, son los principales contribuyentes al estrés oxidativo y al mal control de la respuesta inmunoinflamatoria en pacientes con CF.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es la identificación y caracterización de nuevos genes implicados en el estrés oxidativo en las células epiteliales respiratorias humanas con CF (genes modificadores de la CF relacionados con el estrés oxidativo) utilizando una genoteca aleatorizada de siRNA.

Material y métodos: Se realizó un cribado a gran escala utilizando una genoteca aleatorizada de siRNA introducida en la línea celular de CF 6CFSMEo- del epitelio bronquial. Luego, las células se sometieron a estrés oxidativo (H_2O_2). Se identificaron los genes cuyo silenciamiento (inhibición de la expresión) inducía resistencia a la apoptosis mediada por H_2O_2.

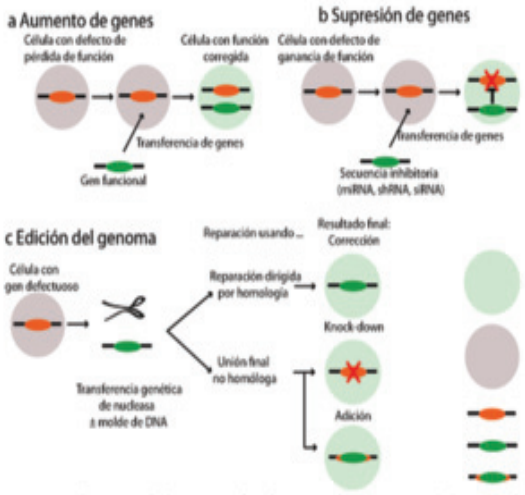
Resultados: Después de tres rondas de cribado sucesivas utilizando un módulo de expresión convergente de siRNA, se obtuvieron 181 secuencias de siRNAs únicas que confieren resistencia al estrés oxidativo.

De estas, 167 se confirmaron utilizando una técnica de transfección inversa a gran escala y un ensayo de viabilidad celular. Al lanzar las 167 secuencias de siRNA resistentes al estrés oxidativo estadísticamente significativas reveladas en el cribado genético contra la base de datos *Genebank* y contrastarlas utilizando la herramienta BLAST, se obtuvo un conjunto de 444 genes diana de siRNA. El enfoque de silenciamiento a gran escala se validó confirmando la relevancia de dos genes seleccionados: *TNFRSF1B* y *KCNQ1OT1*.

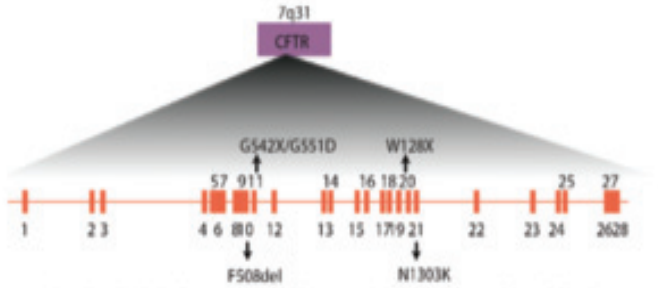
La minería de datos en bases de datos públicas de fármacos utilizando los genes diana de siRNA obtenidos en el cribado de siRNA y sus primeros interactores (o interactores de primer capa) identificaron nuevos fármacos reposicionables que podían inducir resistencia al estrés oxidativo en las células epiteliales de las vías respiratorias de la CF.

Conclusiones: La introducción de una genoteca aleatorizada de siRNA en células epiteliales pulmonares y el posterior cribado a gran escala de clones resistentes a una concentración letal de H_2O_2 permite la identificación de nuevos genes relacionados con la susceptibilidad al estrés oxidativo en estas células mediante análisis bioinformático. Estos análisis han indicado que los genes diana están involucrados en vías relacionadas con el término neuronal, corte y empalme de RNA, estrés oxidativo e inflamación, ciclo celular y metabolismo, entre otros. Dicha metodología de genómica funcional, además de aumentar el conocimiento de la fisiopatología de las células epiteliales respiratorias de la CF, puede contribuir al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y estrategias de tratamiento basadas tanto en fármacos reposicionables como en siRNA que beneficiarían directamente a los pacientes con CF.

TENDENCIAS ACTUALES Y FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CF

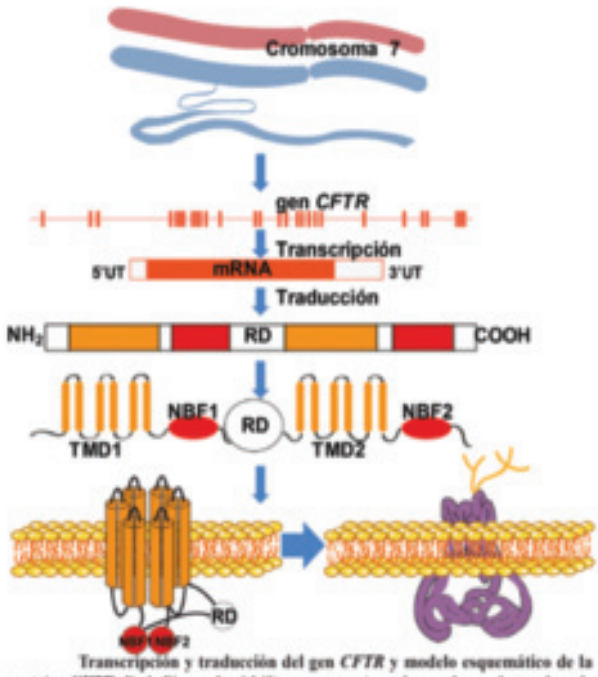


Esquema de las estrategias de reparación de genes. a) Aumento de genes: mutaciones con pérdida de función. Consiste en añadir una copia sana del gen para dotar a la célula de la función perdida. Se utiliza en terapia de reemplazo genético. b) Supresión de genes: mutaciones de ganancia de función. Consiste en bloquear la expresión del gen mutado con función anormal. Se utiliza en la terapia de silenciamiento de genes. c) Edición del genoma: consiste en reparar el gen mutado mediante la incorporación de ácidos nucleicos que insertan, eliminan o modifican regiones específicas del DNA.



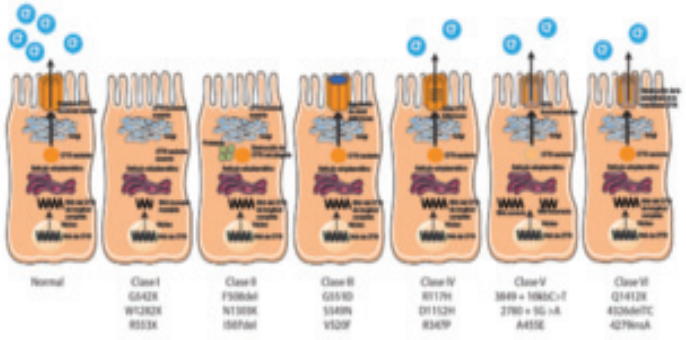
Localización de las 5 mutaciones más frecuentes de la CF. Los exones del canal CFTR se numeran del 1 al 28.

GEN CFTR Y ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA CFTR



Transcripción y traducción del gen *CFTR* y modelo esquemático de la proteína CFTR. En la Figura, las 6 hélices que atraviesan la membrana dentro de cada mitad de la molécula se representan como cilindros. Los NBF (o NBD) se representan como esferas rojas. RD se representa como una esfera blanca y los TMD como cilindros naranjas. Abreviaturas (siglas en inglés): TMD, dominio transmembrana; NBF, dominio de unión a nucleótidos; RD, dominio regulatorio.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO



Representación esquemática de las 6 clases de mutaciones y algunos ejemplos dentro de cada clase.

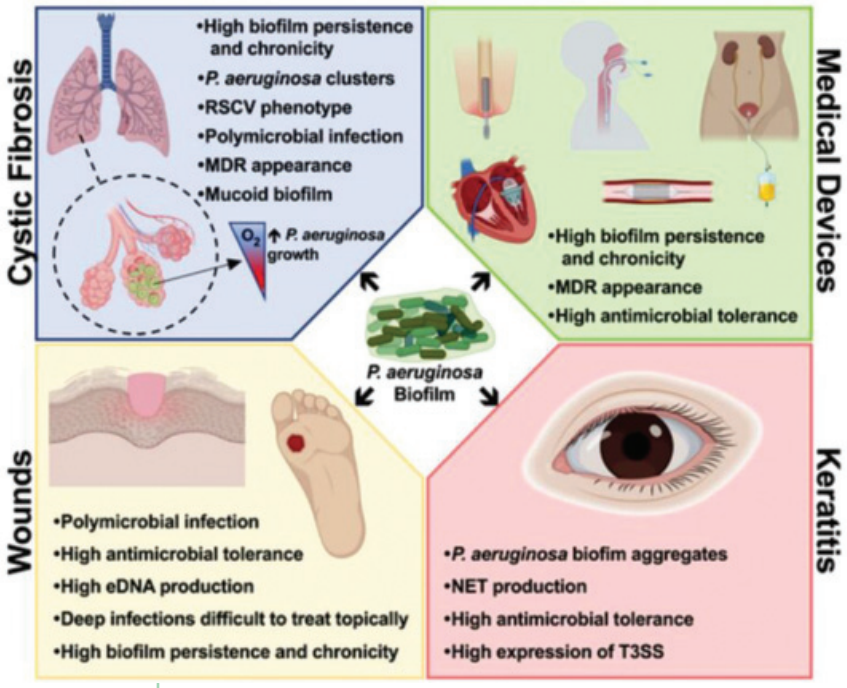
Les figures de les pàgines 16 a 18 corresponen al brillant treball de Javier Checa.

Núria Blanco Cabra va presentar a l'abril del 2021 la seva tesi doctoral a la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona, sota el títol «Noves metodologies per al tractament de bacteris creixent en forma de biofilm»

La tesi, feta dins el programa de Doctorat en Biomedicina va estar dirigida i tutoritzada pel doctor Eduard Torrents Serra de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), al qual pertany també la ja doctora Blanco que va aconseguir el títol amb una important recerca de més de 200 pàgines. A continuació exposem una breu síntesi del treball, que pot consultar-se complet a través d'un enllaç des de la pàgina web de l'ACFQ.

Resum: Les infeccions bacterianes han esdevingut un greu problema a escala mundial per culpa del mal ús que hom ha fet dels antibiòtics. L'adquisició de resistències als antimicrobians s'ha accelerat i cada cop hi ha més bacteris resistents a tots els antibiòtics coneguts. Aquest problema es veu agreujat quan els bacteris formen un biofilm i les infeccions es tornen cròniques. Els bacteris creixents en forma de biofilm produeixen una matriu extracel·lular protectora i adquireixen així un mecanisme extra de protecció vers els antibiòtics. A més, en l'actualitat no hi ha cap antibiòtic desenvolupat que sigui capaç d'actuar específicament contra els biofilms bacterians madurs i, per tant, es necessiten nous procediments i fàrmacs per a poder tractar-los. En aquest treball s'estudien noves metodologies per al tractament de bacteris creixent en forma de biofilm des de tres punts de vista diferents. En primer lloc, s'intenta buscar noves teràpies i, per això, s'analitza l'acció antimicrobiana i antibiofilm de noves molècules, que han sigut modificades químicament per a millorar el seu potencial contra els biofilms de *Staphylococcus aureus*. Una part d'aquestes molècules són derivades del triclocarban i unes altres són derivades de l'àcid oleanòlic i l'àcid maslínic. En ambdós casos s'han aconseguit molècules menys tòxiques i més actives que els compostos dels quals deriven, fins i tot contra la soca de *S. aureus* resistent a meticil·lina (MRSA). En segon lloc, es pretén desenvolupar una tecnologia que permeti determinar, de manera senzilla i amb precisió, la sensibilitat antibiòtica dels biofilms, ja que els mètodes que es fan servir actualment es basen en el creixement microbià en forma planctònica i no són fiables en bacteris creixent en forma de biofilm. Seguint aquest fil, s'ha desenvolupat el dispositiu "BiofilmChip", una estructura microfluídica que permet el creixement de biofilms de manera senzilla i l'anàlisi de la seva sensibilitat sense la neces-

La lluita contra els biofilms bacterians madurs ha de permetre combatre les resistències als antimicrobians dels bacteris



sitat d'usar un microscopi confocal. En tercer i últim lloc, es volen desenvolupar noves tecnologies per al tractament de biofilms utilitzant enzims disgregadors del biofilm i fent servir mètodes alternatius d'alliberament de fàrmacs (*drug delivery*), com són les nanopartícules. Així, s'ha treballat amb els enzims alginat liasa i desoxiribonucleasa I (DNasa I), que degraden components de la matriu extracel·lular dels biofilms i en trenquen l'estructura, fent possible que els antibiòtics travessin aquesta barrera i puguin actuar. Per una banda, s'ha analitzat l'especificitat, l'activitat disgregadora i la sinergia amb antibiòtics de cinc alginat liases contra els biofilms de *Pseudomonas aeruginosa*. Per altra banda, s'ha treballat amb unes nanopartícules que milloren l'activitat de l'antibiòtic tobramicina, ja que contenen l'enzim DNasaI que permet la penetració d'aquest

antibiòtic en els biofilms de *S. aureus* i P. *aeruginosa*. Aquestes nanopartícules, a més, estan marcades amb un fluoròfor, la qual cosa ha permès visualitzar la seva interacció amb la matriu extracel·lular del biofilm.

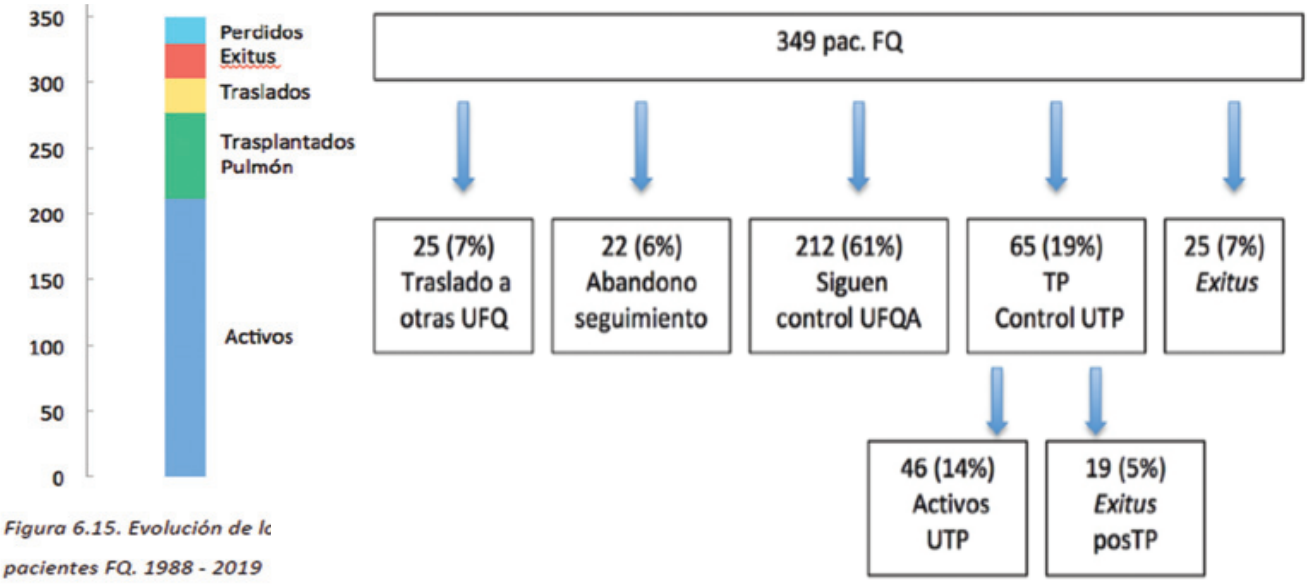


Figura 6.15. Evolución de lc
pacientes FQ. 1988 - 2019

Antonio Álvarez Fernández va presentar també al desembre del 2020 la seva tesi doctoral a la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota el títol «Fibrosis Quística: caracterización y particularidades de la afectación en la edad adulta».

La tesi, feta dins el programa de Doctorat en Medicina va estar dirigida pels doctors Ferran Morell i Javier de Gracia i tutoritzada pel doctor Ferran Morell catedràtic emèrit d'aquesta facultat. El doctor Àlvarez, vell conegut d'aquestes pàgines i de l'ACFQ, incansable metge de la Unitat de FQ d'adults de la Vall d'Hebron, ha aconseguit la màxima qualificació acadèmica amb aquesta imprescindible recerca de gairebé 300 pàgines. Incloem a continuació una breu síntesi del treball, que pot consultar-se complet a través d'un enllaç des de la pàgina web de l'ACFQ.

Resumen: Esta tesis doctoral analiza las particularidades de la fibrosis quística (FQ) del adulto a través de los datos clínicos, analíticos, radiológi-

cos, funcionales, microbiológicos, genéticos y de seguimiento, recogidos entre enero de 1983 y diciembre de 2019 en 349 pacientes con FQ confirmada, controlados en la Unidad de Adultos de FQ del Hospital Vall d'Hebron. Además de estudiar la población global, se realizaron estudios de: diferencias entre los pacientes diagnosticados en la infancia y en la edad adulta; relación entre genotipo y fenotipo; variantes deep intrón; sub/infertilidad femenina y evolución de la función pulmonar y supervivencia en pacientes gestantes; la ausencia bilateral de conductos deferentes (ABCD) como sospecha de FQ en varones infértiles; evolución de los pacientes trasplantados de pulmón; y supervivencia y sus factores modificadores. Para los estudios de supervivencia y de trasplante pulmonar se analizaron 302 pacientes tras excluir a los pacientes perdidos y derivados a otros centros; para los estudios de prevalencia se analizaron los 212 pacientes activos en el año 2018.

Las conclusiones más relevantes fueron: la FQ es también un diagnóstico en la edad adulta, en nuestro estudio representó el 38% de los pacientes adultos. El genotipo con dos variantes de Clase I-III es el factor independiente más importante de afectación pulmonar grave y de mortalidad. El estudio genético debe incluir a las variantes deep intrón. Los bacilos gram negativos no fermentadores y las MNT son emergentes en pacientes adultos. La FQ debe ser descartada en varones con ABCD. Los factores pronóstico más significativos en la supervivencia de los pacientes con FQ son: el par de variantes, la prueba del sudor, la edad de diagnóstico, la infección bronquial cronica por PsA y la realización de ejercicio físico.

Contra lo que se pudo imaginar hace unos cuantos años, la FQ es también un diagnóstico en la edad adulta

Gràcies a la Fundació Daniel Bravo avancem en la telemedicina

Després de mesos de treball i gestions amb la Fundació Daniel Bravo, l'Associació Catalana de Fibrosi Quística (ACFQ) estem contents i orgullosos de poder comunicar que finalment ja s'ha posat en marxa per part de la Fundació el projecte dels espiròmetres domiciliaris pels pacients de Fibrosi Quística i trasplantats.

Després d'una prova pilot durant aquests últims mesos a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, amb pacients de Fibrosi Quística i trasplantats, amb 100 espiròmetres portàtils, finalment la Fundació Daniel Bravo i els tres hospitals de referència en Fibrosi Quística de Catalunya han signat un conveni per posar en marxa el projecte.

Us podem informar que els tres hospitals ja tenen els espiròmetres domiciliaris per poder entregar-los als pacients amb Fibrosi Quística. En concret, a la unitat de FQ de l'Hospital Sant Joan de Déu se'ls hi han entregat 70 espiròmetres; a la unitat de FQ de l'Hospital de Sabadell-Parc Taulí, se'ls hi han entregat 130 espiròmetres i a la unitat de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, a part dels 100 espiròmetres de la prova pilot (55 pels pacients de Fibrosi Quística i 45 per pacients trasplantats), se'ls hi ha entregat 300 més que es repartiran de la següent manera: 200 a persones trasplantades i 100 per als pacients de Fibrosi Quística. En breu rebran 500 espiròmetres més per ser repartits entre la resta de pacients de Fibrosi Quística, pacients trasplantats i per altres patologies respiratòries greus.

Un total de 1.100 espiròmetres que es repartiran dins d'aquest projecte i que estan valorats en més de 315.000 euros.

Ens hem de felicitar per aquest projecte i felicitar a la Fundació Daniel Bravo perquè una vegada més hagi col·laborat en la lluita contra la Fibrosi Quística. Els hi estem agraïts pel seu ajut i col·laboració en la nostra lluita. Primer va ser la nova unitat de Fibrosi Quística de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, una unitat modèlica a nivell europeu amb consultes centrades en els pacients i la separació entre la unitat adulta i la unitat pediàtrica, i ara amb el seu finançament hem pogut posar en marxa aquest projecte de telemedicina per millorar l'assistència que reben els pacients de Fibrosi Quística a Catalunya, i a més hem aconseguit que també es beneficiïn els pacients trasplantats i d'altres patologies respiratòries. Sense la col·laboració de la Fundació Daniel Bravo aquest projecte encara no seria una realitat, així que des d'aquestes línies volem donar les gràcies a tot el patronat de la Fundació.

També volem agrair el treball del Dr. Antonio Moreno, Cap del Servei de Pediatria i cap de la unitat de Fibrosi Quística de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron per liderar aquest projecte, i agrair també a la direcció de l'Hospital per creure i involucrar-se en el mateix. A més, també agraïm la tasca dels metges pneumòlegs de les tres unitats de referència en Fibrosi Quística i unitat de transplantament:

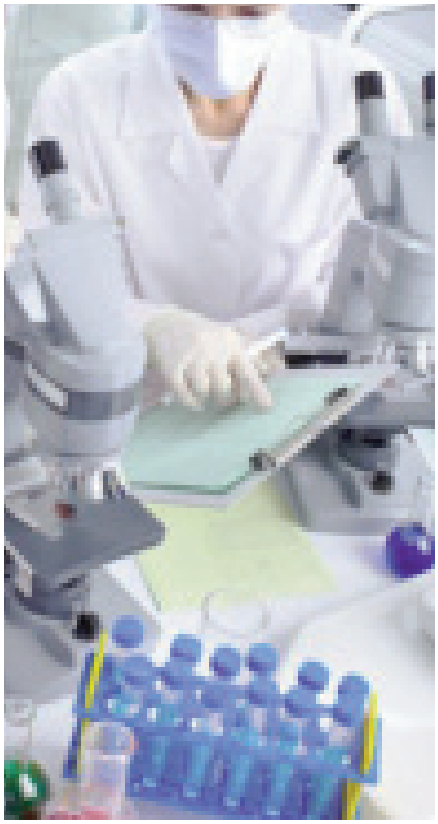
Dr. Antonio Álvarez, Dra. Eva Polverino, Dra. Sílvia Gartner, Dra. Cristina Berastegui (Hospital Universitari de la Vall d'Hebron), Dra. Maria Cols i Dr. Jordi Costa (Hospital de Sant Joan de Déu) i al Dr. Óscar Asensio, Dr. Miguel García, Dr. Xavier Pomares i Dra.Concepción Montón (Hospital de Sabadell-Parc Taulí) per fer realitat a aquest projecte conjunt entre les tres unitats de referència de Fibrosi Quística a Catalunya.

De moment continuem treballant amb el CatSalut perquè aquests espiròmetres portàtils es puguin incloure en el catàleg de serveis del sistema de salut i puguin ser integrats en la història clínica compartida de Catalunya.

Amb els espiròmetres, els i les pacients de Fibrosi Quística i trasplantats podran valorar la seva capacitat pulmonar a casa i els metges de la unitat disposaran dels resultats de l'espirometria en el moment. Per tant, els espiròmetres portàtils domiciliaris ajudaran a fer un seguiment dels pacients que actualment, i a causa de la pandèmia de la Covid-19, fan més visites telefòniques amb els metges de les unitats de referència. Aquesta eina podrà ajudar a valorar la situació d'un pacient i anticipar un inici de tractament o si fa falta o no desplaçar-se a l'hospital. Una atenció primerenca de la infecció evita posar en risc la vida del pacient i redueix el seu deteriorament.

Des que es va iniciar la pandèmia de la Covid-19, l'Associació Catalana de Fibrosi Quística ha treballat per implementar la telemedicina en l'assistència de la Fibrosi Quística. Gràcies a la donació que hem rebut per part de la Fundació Daniel Bravo hem pogut començar amb el projecte. Ara esperem que aviat s'incorpori a la cartera de serveis del CatSalut, després de la petició d'avaluació feta per l'ACFQ a l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària de Catalunya a la que vam presentar el projecte de telemedicina amb els espiròmetres, en concordança amb els nostres metges. La iniciativa, la participació i la mediació de la nostra Associació ha estat primordial per arribar al punt que ens trobem.

Com Associació ens hem de felicitar perquè incorporar la telemedicina en l'assistència dels malalts de Fibrosi Quística és un gran avenç en el tractament i el seguiment de la malaltia.



Herències i llegats solidaris: una altra forma d'ajuda

Deixar un llegat a una ONG és una pràctica habitual a diversos països europeus i suposa una gran part dels ingressos de les organitzacions.

L'Associació Catalana de Fibrosi Quística també pot ser beneficiària com a entitat sense ànim de lucre de llegats solidaris. Només cal que aquella persona que vulgui fer aquest acte solidari a favor de la Fibrosi Quística en el seu testament, ho especifiqui. Us animem a col·laborar a favor de la Fibrosi Quística i a difondre aquesta informació entre els vostres coneguts, amics i familiars. Contribuirem entre tots a una gran lluita.

Setmana de la ciència 2021

Investigar, innovar... i facilitar la vida al malalt

Entre el 12 i el 21 de novembre del 2021, es va celebrar a tot Catalunya la 26ena edició de la Setmana de la Ciència. L'Hospital de la Vall d'Hebron, a través de la Unitat d'Atenció Ciutadana, va celebrar unes jornades entre el 17 i el 19 sobre «La innovació per al pacient i amb el pacient», —amb la intervenció del nostre tresorer Paco Godoy— mentre que a l'Hospitalet el 18 de novembre es va convocar una jornada de *Sinergia, Festa de la Recerca i la Innovació en Salut*, amb una taula rodona a l'Harmonia sobre «Recerca i salut: som a prop teu» amb la participació del Dr. Josep Maria Aran i el president de l'ACFQ, Celestino Raya, entre d'altres.

A poques setmanes de la celebració de la 27ena edició que aquest any es convoca entre l'11 i el 20 de novembre, ens ha semblat interessant incorporar en aquest número, la referència de les dues taules rodones referides de l'any passat i de la conversa que la redacció de la revista ha tingut molt recentment amb el Dr. Aran, en relació al mateix tema tractat a l'Harmonia: *recerca i salut, alguns dubtes...*

La sessió de l'Harmonia, impulsada per l'IDIBELL, va servir perquè el Dr. Aran expliqués, de la manera pedagògica que acostuma a emprar, els mecanismes d'afectació per als malalts de FQ que provoquen els milions de partícules i microbis que inhalem constantment, per causa de les mutacions del gen que són pròpies de la malaltia. Va explicar que aquest gen CFTR s'havia identificat l'any 1989 i que s'hi han observat més de 2.000 mutacions diferents que afecten directament en el nostre continent a una

persona en una fluctuació d'entre 2.000 i 5.000 neixaments en funció de diferents variants. Va referir-se més en concret als processos d'infectació dels pulmons sobre la base de la dificultat que les mutacions provoquen sobre els epitelis bronquials impedint un traspàs cel·lular dels ions de clorurs que espessen el moc que protegeix l'epiteli, oferint un espai molt còmode per les infeccions.

Els grans avenços que s'han produït en la recerca gènica han possibilitat l'existència de

molècules, ara ja en procès de expedició clínica, que resolen en bona part alguns d'aquests problemes. El darrer fàrmac el Kaftrio, ha suposat, en paraules del Dr Aran, un abans i un després, malgrat que només és útil per un 70/80% de malalts de FQ, aquells que tenen la mutació majoritària, i sobretot tenint en compte que és un fàrmac que corregeix i potencia defectes genètics però que no els cura, de manera que la prescripció ha de ser de per vida. I, encara més, que malgrat suposa una millora molt substancial de la qualitat de vida i evita, en bona part, les repeticions inflamatòries i les reinfectacions, no representa una garantia absoluta d'eliminació dels processos microbians i genera alguns efectes secundaris. Això vol dir que malgrat s'ha avançat moltíssim, la recerca ha de continuar i continua. En primer lloc, per curar la malaltia sobre la base de la teràpia gènica, que és un procés molt lent i que provoca encara conflictes de seguretat o per incidir sobre aspectes que incideixen fortament en les afectacions a aquest tipus de malalt com és l'estrés oxidatiu sobre els epitelis pulmonars, ja prou perjudicats.

La recerca de l'IDIBELL sobre aquest tema, que el Dr Aran lidera des de fa bastants anys, ha aconseguit, així, identificar una colla de gens que influeixen sobre l'estrés oxidatiu i fixar-hi l'atenció sobre fàrmacs en ús per altres prescripcions que poden ajudar a lluitar contra aquest estrés en els epitelis bronquials dels malalts de FQ.

Celestino Raya va completar la intervenció de l'Harmonia explicant els orígens de l'ACFQ. Explicant, per exemple, que el primer intent d'associació es va interrompre perquè els impulsors van acabar morint. Explicant, per exemple, la desesperació dels pares després del primer diagnòstic perquè la FQ era una malaltia sense esperança. Ell mateix va explicar com sortia de la Biblioteca de Can Sumarro, a tocar de l'Harmonia, per consultar els pocs llibres sobre la malaltia que el deixaven més decebut encara de com havia entrat. I va destacar l'empenta del primer fundador Jordi Esclusa i de tots els que des d'aleshores han tirat endavant l'entitat, per aconseguir les quatre potes que li donen el caràcter que ara té i que és del tot irrenunciable: la lluita per la qualitat de vida dels afectats i de les seves famílies; el suport tècnic i econòmic als clínics que tracten els afectats perquè treballin en les millors condicions i coneguin a fons la malaltia; l'empenta associativa per aconseguir ser forts i eficaços en la reivindicació i l'impuls incansable a la recerca científica en el trànsit, intens però irrenunciable, a la definitiva curació.

La jornada va servir, per tant, per avançar en el coneixement de la malaltia però també per conèixer de primera mà la feina de l'ACFQ i l'incansable suport econòmic a l'IDIBELL per ajudar a formar nous especialistes.

Els fàrmacs i la lluita contra l'estrés oxidatiu mantenen l'esperança mentre arriba la teràpia gènica

Vam voler aprofundir amb el Dr. Aran, algunes de les qüestions que es van desenvolupar a la jornada de l'Harmonia sobre recerca i salut. En concret, els aspectes relatius a la teràpia gènica, als mecanismes d'actuació de les mol·lècules que actuen sobre les deficiències provocades per les mutacions i també sobre les recerques de l'IDIBELL respecte de l'estrés oxidatiu i l'aplicació pràctica d'aquests avenços.

El Dr. Aran va tenir l'amabilitat d'accedir a una conferència telemàtica per aclarir-nos algunes de les dificultats que es presenten en la teràpia gènica i que va apuntar durant la seva intervenció a l'Harmonia de l'Hospitalet. Simplificant molt, —perquè les explicacions del Dr. Aran inclouen el necessari rigor científic que aquí no podrem fer servir— hi ha dues maneres d'intervenir en la reparació gènica: el que s'anomena inserció gènica, que és l'addicció de bases de nucleòtids (proteïna) en una seqüència d'ADN, o la correcció gènica, que és la transferència de material genètic a les cèl·lules, a través d'un injert (cèl·lules progenitores) o de vectors que fan la feina. En qualsevol dels dos casos, i per entendre-ho sense massa sofisticació, tocar els gens i els cromosomes i addicionar coses —si és que falten funcions— o corregir-les —si és que actuen malament—, pot comportar fer malbé altres mecanismes. Per això s'ha de fer amb molta cura i amb totes les precaucions possibles.

D'altra banda, modificar el gen defectuós d'una cèl·lula podria fer que aquesta actués amb normalitat però les funcions físiques del cos impliquen moltes cèl·lules, de manera que caldria actuar directament sobre moltes cèl·lules per reparar una funció concreta. En el cas de l'afectació pulmonar dels malalts de FQ les cèl·lules que caldria corregir haurien de ser a l'entorn del 15% perquè milloressin substancialment la funció, i això dóna idea de la complexitat del que tenim entre mans. I després cal tenir en compte l'accessibilitat. Estem parlant de cèl·lules, a les quals cal accedir per corregir el defecte...

Tot plegat fa que els processos siguin lents i complexos i que malgrat això, la recerca gènica continuï avançant alhora que múltiples recerques experimentals es vagin obrint camí per millorar, mentretant, la qualitat de vida dels afectats. Encara no s'ha aconseguit corregir les cèl·lules epitelials pulmonars per la via de la correcció gènica, però la recerca sobre els dèficits del mecanisme han possibilitat que s'hagin dissenyat algunes molècules que corregeixen el problema o que interactuen per tal de potenciar funcions que estan inhibides. Aquest mecanisme corrector, afegit al mecanisme potenciador, ha fet que alguns fàrmacs com el Kaftrio, d'ús quotidià des de desembre del 2021 a Espanya, millorin les funcions pulmonars i evitin el deteriorament.

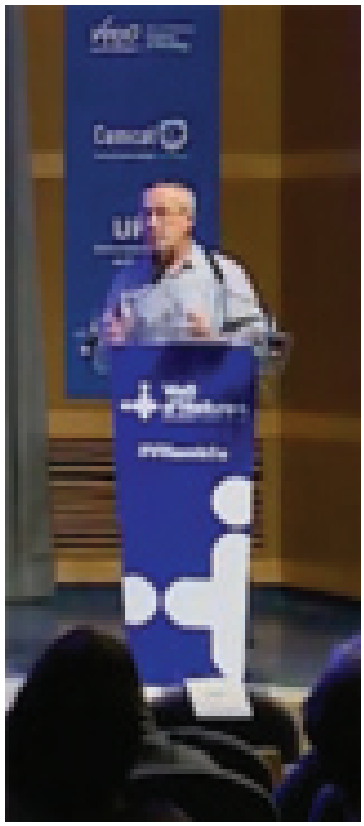
Cal, en aquest sentit, la medicació de per vida, però si el fàrmac evita que l'epiteli es continuï deteriorant, l'avenç resulta extraordinari.

I en aquesta batalla per pal·liar el deteriorament de les funcions dels òrgans en els afectats de FQ, l'IDIBELL lliure el seu combat particular amb l'anàlisi pormenoritzat de l'estrés oxidatiu. Per entendre-ho, el Dr. Aran va fer servir l'exemple de la poma partida. Tots sabem que una poma partida per la meitat si es deixa, s'enfosqueix. És el procés oxidatiu normal que motiva, per exemple, l'envelliment natural. Però hi ha un altre procés oxidatiu que s'afegeix al natural i que es produeix com a conseqüència dels efectes colaterals de la lluita del sistema immunitari o dels fàrmacs, per combatre la infectació. En aquest cas parlem d'estrés oxidatiu. Un procés oxidatiu que facilita el deteriorament de les funcions i que pot acabar malmetent l'òrgan.

El Dr. Aran pensa que no s'ha estudiat prou el sistema immune dels malalts de FQ i considera que aquest sistema és defectuós en alguns aspectes, raó per la qual l'estrés oxidatiu és molt recurrent en aquests malalts. La recerca de l'IDIBELL s'ha dirigit, en aquest punt, a descobrir uns quants gens que actuen sobre el procés oxidatiu i a cribar els fàrmacs existents que, a banda de resoldre problemes concrets, milloren aquest procés oxidatiu, de forma que la seva prescripció clínica ajudi a millorar les afectacions de l'estrés oxidatiu.

Com en el cas de la teràpia gènica, la recerca ha estat complexa i plena de dificultats però les seves conclusions sobre experimentació in vitro està pràcticament acabada. Té l'enorme avantatge que l'estrés oxidatiu afecta al 100% dels malalts de FQ per la qual cosa els avenços en l'aplicació de fàrmacs ja existents que actuen sobre els mecanismes de l'oxidació cel·lular, han de ser favorables per la totalitat dels afectats.

Quan ells acabin, serà l'ACFQ i els organismes sanitaris, començant per l'estament clínic, els que hauran d'avaluar l'interès pràctic de la recerca. Si, com sembla, les conclusions de l'estudi resulten favorables en l'experimentació, caldrà un consens de tots els organismes implicats: els laboratoris dels fàrmacs, l'Administració, els metges... per tal de fer realitat l'administració terapèutica.



nuestro representante en la tribuna

Paco Godoy ens va representar a la sala d'actes de l'Hospital de la Vall d'Hebron en la taula rodona d'afectats durant la Setmana de la Innovació i la Ciència que, per primera vegada, va organitzar aquest gran hospital general. El Paco ens va parlar de tot una mica. Des de la rellevància de la recerca i la innovació fins a la importància de la prevenció de riscos per fer més comfortable la vida dels afectats.

Primer va definir davant l'audiència, què és la FQ. Una malaltia —va dir— genètica, crònica i degenerativa, que tenia un pèssim pronòstic encara no fa gaire, als anys 80, quan l'afectació infantil impedia l'esperança de vida, fins ara en què els darrers fàrmacs, ja prescriptibles, garanteixen una qualitat de vida considerable a un 70 % dels afectats i l'estabilitat de la malaltia per evitar justament la degeneració dels òrgans afectats. La lluita de les famílies i dels malalts va ser constant des d'aquells anys en què no existien pacients adults, fins a aconseguir l'any 1998 que

Revertir l'esperança resulta tan important com aconseguir nous tractaments i nous fàrmacs

el Sistema Nacional de Salut incorporés el cribratge neonatal per detectar l'afectació només néixer i iniciar les mesures preventives adequades per mitigar les deficiències que provoca la FQ. A partir d'aquí, l'ACFQ —va explicar— ha treballat en tres òrbites paral·leles: millorar la qualitat dels serveis que fan servir els malalts: les tres unitats de FQ existents, entre elles la de la Vall d'Hebron; millorar els tractaments i fer-los més assequibles i còmodes —aplicant la fisioteràpia respiratòria domiciliària i promovent, ara mateix, la prova pilot de l'espirometria domiciliària— i defensant la innovació clínica per evitar les reinfeccions entre afectats quan són tractats en les unitats de malalts.

A banda d'això, el Paco Godoy va explicar els esforços solidaris de l'ACFQ per recaptar ajuts per a la recerca —en els darrers 10 anys, l'ACFQ ha contribuït en mig milió d'euros pel millor funcionament de la Unitat d'FQ de la Vall d'Hebron— i el seu treball infatigable de conscienciació social, producte del qual la col·laboració amb la Fundació Daniel Bravo que ha invertit una gran quantitat de recursos innovant un sistema d'atenció hospitalària als afectats de la FQ —amb circuits específics i diferenciats— que els estalvia infeccions creuades i els fa més segur i comfortable el tractament individual.

Alhora, va fer referència als enormes sacrificis que la malaltia imposa als afectats, especialment joves i adolescents, que requereixen més d'una hora al matí i al vespre de dedicació personal per mantenir la salut, malgrat que això no impedeix sovint el seu deteriorament progressiu. No és estrany que els joves es cansin —va afirmar— d'uns exercicis preventius que els exigeixen sacrificis, però no els asseguren cap millora en la seva salut. S'esforcen i molt, —va explicar— no per millorar, sinó per no empitjorar i això, com es pot imaginar, no incentiva. En aquest sentit, tot el que es pugui fer per revertir l'esperança, serà magnífic per la gent jove que lluita dia a dia contra la malaltia. Una excel·lent síntesi del que defensem com a col·lectiu, la que va exposar el nostre company.

La farmàcia de l'hospital Vall d'Hebron enceta un nou sistema d'entrega de medicament pels afectats de FQ

Que els professionals sanitaris que atenen els nostres afectats i les nostres famílies són un orgull per tots nosaltres ho posa de manifest, la seva incansable voluntat de millora. El darrer exemple d'aquesta actitud de professionalitat sanitària i de generositat col·lectiva l'ha posat de manifest el servei de farmàcia clínica de l'Hospital de la Vall d'Hebron. Arran de les enormes dificultats que la pandèmia va posar de manifest per abastir de fàrmacs als nostres afectats, van aplicar una colla d'innovacions en el lliurament de medicaments que han repercutit notablement en la millora del servei. Desenes de reunions i maldecaps han acabat amb un èxit de funcionament del qual ens n'orgullim tots: nosaltres per l'eficàcia i ells per la diligència i l'efectivitat. Des de la revista vam voler que ens ho expliquessin en primera persona i per això vam contactar telemàticament amb Aurora Fernández ja fa uns quants mesos. Aquest és el resultat de la nostra conversa.

Com va sorgir la voluntat d'innovació?

Arran de la primera crisi del COVID, ja vam veure que era impossible mantenir el mateix mecanisme de servei, especialment amb els afectats de FQ, perquè no podien accedir a l'hospital amb aquelles condicions, així que vam decidir enviar els fàrmacas domiciliàriament de manera provisional i ordenar les visites a farmàcia de l'Hospital fins que poguessim retornar a la normalitat. Tot plegat, però, ens va fer replantejar el mecanisme de lliurament i fins i tot l'espai físic tenint en compte el perill d'infeccions creuades i el risc per aquests malalts. Aquesta qüestio de l'espai ja formava part de les nostres preocupacions anteriors però vam pensar que era el moment de fer canvis. Vam ser molt insistents davant la direcció de l'hospital, que també era sensible a les dificultats, malgrat que fer aquest tipus de modificacions sempre costa molt i, al final, vam poder oferir una nova infrastructura que permet diferents fluxos de pacients i garantir la prevenció de contagis.

En ser aquesta una gran innovació no ha estat la única ni potser la més significativa...

Exacte. Hem de pensar que els pacients de FQ han de venir moltes vegades a la farmàcia de l'Hospital i que han de recollir moltes medicines diferents i per moltes setmanes, de manera general. Així que ens vam plantejar un altre sistema que fos més fàcil pel pacient i les seves famílies que té l'avantatge, a més, que serveix per aplicar responsabilitat a totes les parts. A nosaltres perquè hem de vetllar pel sosteniment del sistema farmacològic que tenim i que valorem com a molt bo i pels pacients als quals se'ls demana col·laboració i compromís en el mateix sentit.

La fórmula, a més, és molt senzilla. Ens envien per mail la demanda concreta de medicaments que necessiten i ens fixen el dia que passaran a recollir-los. Aquell dia, a l'hora determinada, el paquet de medicines ja és a punt. El pacient, o el familiar, només ha de repassar que el paquet inclou tot el que li farà falta i endur-se'l sense més tràmit.

Això que comporta? Doncs que el pacient o la família han de mirar què és el que tenen a casa i que és el que els hi falta, preveure què és el que han de necessitar durant les properes setmanes i demanar-ho. Què fem nosaltres? Supervisem la comanda, controlem que, efectivament, es demana el que correspon i amb la quantitat que cal, per no malbaratar res, i fer un seguiment d'allò que el pacient va consumint. Això implica un compromís del pacient i de la família: un paper actiu, no gens passiu en aquest punt. Només es pot demanar allò que està justificat i en la quantitat necessària per al temps reclamat.

Veiem que l'objectiu és triple: comoditat pel pacient, responsabilitat i seguiment.

I també hi ha un punt d'eficàcia interna. Com que les comandes ens arriben per escrit i nosaltres fem un seguiment de les demandes, sempre hi ha garantia que el que es necessita es té en el moment que cal. Per això disposem d'un control d'estocatge molt sofisticat, amb un magatzem robotitzat capaç de fer compres automàtiques de fàrmacs que ens garanteix l'existència permanent d'allò que fa falta. I d'aquesta manera, a més, impulsem la idea que sempre tindrem el que ens és imprescindible, però vetllant alhora perquè no hi hagi cap malbaratament de medicines i es pugui defensar de manera permanent la sostenibilitat del sistema.

Amb el nou sistema, el pacient es converteix en un membre actiu i responsable de la dispensació dels fàrmacs

La valoració que feu?

Extraordinària. Els pacients són, en general molt responsables i actius. El seu compromís és ferm, almenys per la majoria de famílies d'afectats de la FQ. Cal felicitar-los i us demano que des de l'ACFQ els hi feu arribar la nostra felicitació per la responsabilitat i el compromís demostrats. Només els demanem que tinguin en compte que tenim molts pacients (170), moltes comandes de manera general, amb molts fàrmacs diferents i amb moltes quantitats i que portar aquest seguiment és feixuc i requereix un temps. No és possible que ens demanin fàrmacs pel dia següent: ens calen tres o quatre dies. La veritat és que, en general, els afectats són molt conscients de la feinada i actuen molt bé. Com que són ells els que posen el dia que els hi va millor venir-ho a buscar, el mecanisme funciona com un rellotge. Això no treu que algunes prescripcions urgents o immediates en sortir de consulta no es puguin fer personalment i amb caràcter d'urgència. La farmàcia està per cobrir les necessitats i aquest tipus de necessitats estan per sobre de qualsevol procés burocràtic.

Heu pogut avaluar les respostes dels afectats i familiars?

Després de la COVID sí que es va fer una enquesta de satisfacció, però era sobre els serveis sanitaris en general i la resposta va ser extraordinària. Ara no ho hem fet encara, però ens arriben molts senyals de satisfacció, de comoditat, de compromís compartit que ens satisfà molt. I en aquest punt voldria posar en valor la gran feina de l'ACFQ que ens va ajudar tant durant la fase COVID per garantir que tots els afectats estiguessin atesos des d'aquest servei de farmàcia, en tot moment.

Alguna cosa més per afegir?

Doncs si, mira. Vull fer referència als nous fàrmacs recentment prescrits que estan resultant d'una solvència sorprenent. Cal posar en valor l'accés a aquests nous tractaments que són d'un altíssim cost econòmic. Per aquesta causa, el control sobre la seva administració s'ha fet molt exhaustiu. l'Administració sanitària controla molt en detall el seu consum, les dispensacions, i per això s'ha incrementat moltíssim la burocràcia, una burocràcia que el pacient no veu però que és imprescindible pel sosteniment del sistema. Cal pensar que les autoritats sanitàries destinen molts recursos per aquests fàrmacs i per això exigeixen, i amb tota la raó, un control molt gran. Per això demanem comprensió als pacients que han de recollir aquests medicaments cada dos mesos. No és possible dispensar-los per sis mesos perquè el primer que s'ha de garantir és que els fàrmacs arriben a tothom que els necessita. I per això cal tenir paciència i responsa-bilitat.

ENCARA NO TENS LA SAMARRETA SOLIDÀRIA?

HEM D'INTENTAR ENTRE TOTS REPARTIR LA TOTALITAT DE LES SAMARRETES SOLIDÀRIES

Ja disposem de la samarreta solidària a la nostra seu de l'Associació, i la tenim en tres talles diferents:

M, L i XL

Es pot aconseguir en horari d'atenció al públic per una donació de 10 euros

Si voleu ajudar a fer visible la Fibrosi Quística us animem a aconseguir la samarreta. El benefici de les samarretes solidàries es destinarà a millorar les unitats de Fibrosi Quística dels tres hospitals de referència a Catalunya (Hospital Vall d'Hebron, Hospital Sant Joan de Déu i Hospital de Sabadell. Parc Taulí) i a donar el màxim suport a la recerca médico-científica.

Us animem a que feu difusió entre els vostres familiars, amics i coneguts.

Estudio *in vitro* personalizado de la función de la proteina CFTR en pacientes con FQ mediante organoides intestinales y nasoesferas

Grupo de Investigación de Medicina Genética en Fibrosis Quística del VHIR
Dra. Silvia Gartner
Dr. Eduardo Tizzano

Desde el año 2017 el grupo de investigación de medicina genética en Fibrosis Quística (FQ) del VHIR, liderado por la Dra. Silvia Gartner de la Unidad de Fibrosis Quística del HVH y por el Dr. Eduardo Tizzano del grupo de Medicina Genética, **ha establecido una línea de investigación de organoides y células nasales epiteliales en FQ**. El área de investigación en FQ del Hospital Universitario Vall d'Hebron se compone de tres secciones entrelazadas entre ellas: la Unidad clínica de FQ, el laboratorio de diagnóstico genético y el laboratorio de investigación. Durante estos últimos años, nuestro objetivo como grupo de investigación en FQ ha sido establecer cultivos celulares provenientes de pacientes con FQ para estudiar la funcionalidad del canal CFTR de manera personalizada. Los ensayos funcionales que hemos implementado en el laboratorio, nos permiten determinar la activación de la proteína CFTR y valorar la eficacia de compuestos farmacológicos en cada paciente. En esta línea de investigación han participado Maite Calucho, que defendió su tesis doctoral en noviembre de 2021, Paula Barranco, actualmente investigadora pre-doctoral con una beca de Doctorado Industrial de la AGAUR y, más recientemente, Laia Grau como licenciada.

En primer lugar, fue necesario poner a punto el protocolo de cultivos de células epiteliales. La proteína afectada en la FQ (CFTR), se localiza en las células epiteliales del organismo, por lo que tuvimos que utilizar estas mismas células para nuestra investigación. Así pues, se estudió, por una parte, el cultivo de células epiteliales rectales/intestinales y, por otra, el de células epiteliales nasales. Respecto al primero de ellos, las células rectales/intestinales pueden crecer en el laboratorio conformando los **denominados organoides intestinales**. Los organoides se definen como mini órganos cultivados *in vitro*, que se forman a partir de células madre que mimetizan tanto la estructura como la función de un órgano del

> **Los organoides son miniórganos cultivados *in vitro* capaces de mimetizar las funciones de una viscera, de modo que se facilita la experimentación**

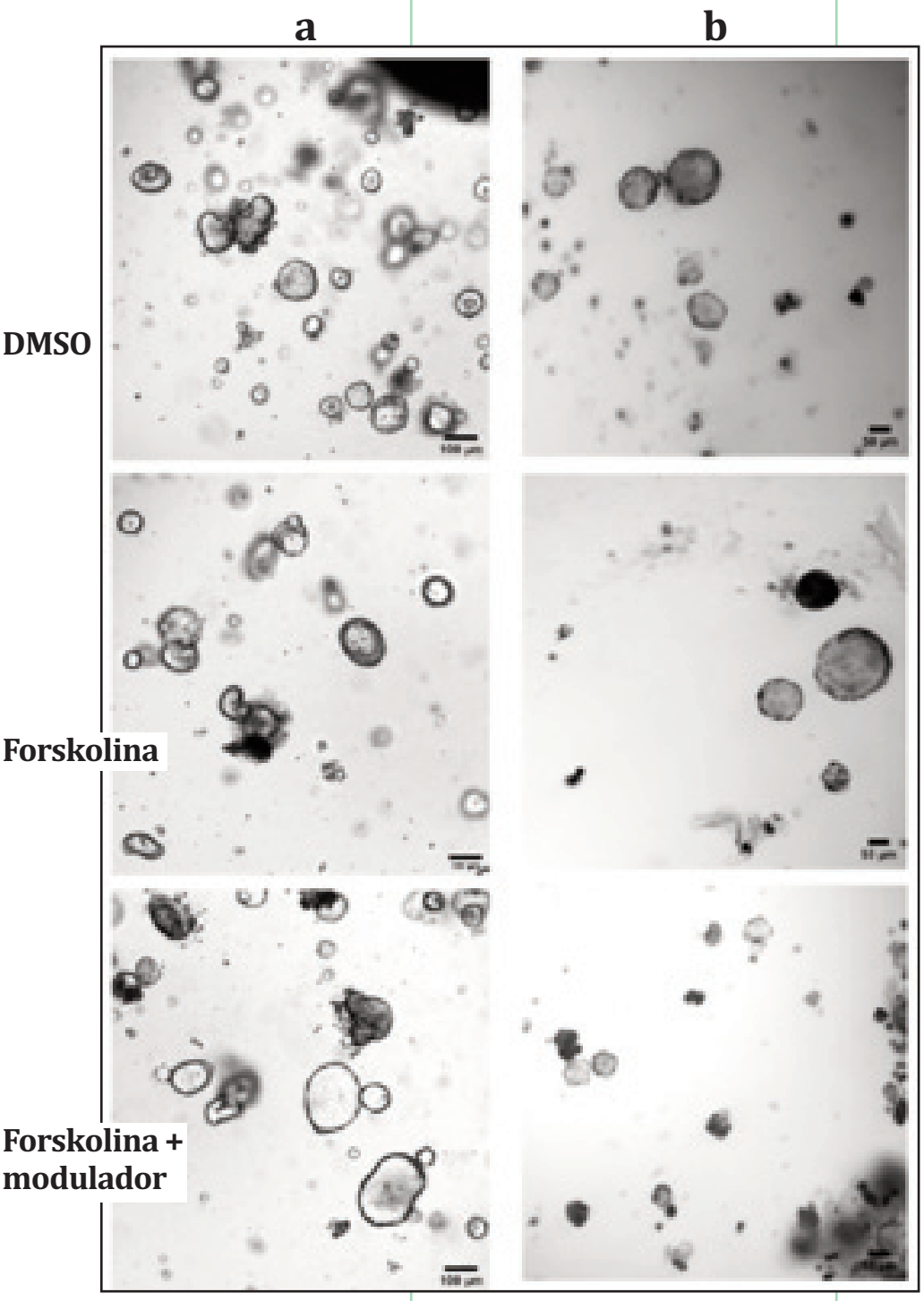


Imagen. Análisis de imágenes del ensayo funcional de CFTR: en organoides intestinales (a) y nasoesferas (b) de un paciente. Se incubaron con el control negativo ("DMSO"), con forskolina a distintas concentraciones para activar los canales CFTR, y con forskolina más moduladores, VX-770+VX-661, para restablecer la función de CFTR.
Se puede observar el incremento de tamaño de los organoides intestinales (a) tratados con la combinación de moduladores.
El mismo procedimiento en nasoesferas (b) donde en este caso se puede observar la reducción de tamaño de las nasoesferas con el tratamiento (*Calucho et al., en preparación*).

cuerpo humano. Las células madre se obtienen de las criptas de las glándulas intestinales a partir de una biopsia rectal. La toma de biopsias rectales está a cargo del Dr. Carles Giné, cirujano pediátrico experto, que forma parte del grupo de investigación. Es un procedimiento indoloro (no requiere anestesia ni preparación previa) y se lleva a cabo en la misma consulta de la Unidad de FQ. La biopsia llega al laboratorio de investigación donde se aíslan las células con capacidad pluripotencial es decir, aquellas que son capaces de dividir y dar lugar a los diferentes tipos celulares que conforman un epitelio intestinal. Una vez obtenidas estas células, se cultivan para formar estos "mini-intestinos".

En el año 2013, se demostró cómo los organoides intestinales

eran útiles para analizar la función de la proteína CFTR *in vitro*. El Dr. Beekman y sus colaboradores (Centro Médico Universitario de Utrecht, Países Bajos) observaron que la proteína CFTR, presente en los organoides intestinales, se activaba *in vitro* mediante la molécula forskolina. Cuando el CFTR empieza a funcionar gracias al efecto de la forskolina, se produce un transporte iónico de los iones cloruro hacia el interior de los organoides produciendo una "**hinchazón**" o agrandamiento de estos. Este efecto se denomina en inglés *forskolin-induced swealling* (abreviado como FIS), y se puede observar mediante microscopía (ver **imagen a**). La hinchazón de los organoides de pacientes FQ sin CFTR o CFTR no funcionante, no se produce, aunque se observa cierta hinchazón en los pacientes con función residual. Los organoides se pueden incubar con fármacos candidatos para evaluar su efecto sobre la hinchazón y poder cuantificar los efectos del fármaco en cada paciente (**imagen a**).

Este ensayo FIS, ha sido ampliamente validado y utilizado durante los últimos años por diversos grupos científicos.

Una vez establecida esta técnica en el laboratorio y el consiguiente ensayo con forskolina, nuestro siguiente objetivo fue incorporar otros modelos celulares que nos permitieran estudiar el transporte mediado por CFTR en el epitelio respiratorio. Así pues, se decidió trabajar con células nasales por su fácil obtención: las células se extraen mediante un simple cepillado nasal (popularizado en los últimos años para realizar las pruebas de Covid 19). Las células nasales que se extraen se recogen en un tubo y se cultivan *in vitro*. Pasados tan solo 3 días de cultivo (los organoides tardan más de un mes), estas células se unen entre ellas de manera espontánea, formando estructuras esféricas denominadas "**nasoesferas**" (**imagen b**). Estas nasoesferas presentan proteína CFTR en la membrana, por lo que también son aptas para el ensayo FIS que permite estudiar la función CFTR.

La personalización de los tratamientos nos permitirá optimizar los recursos, y aplicar las terapias de manera más racional y efectiva

Sin embargo, el transporte iónico se presenta a la inversa que el descrito en organoides: las nasoesferas transportan iones desde el interior de la esfera hacia el exterior, por lo que su tamaño **disminuye** cuando se añade forskolina (**imagen b**). Nuestro grupo estableció y validó esta técnica en el laboratorio. Esto fue publicado en el año 2021 en la revista científica ***Scientific Reports*** (Calucho M. *et al* Sci Rep 11, 15511; 2021). Al igual que con los organoides intestinales, las nasoesferas de pacientes FQ nos permiten realizar estudios farmacológicos *in vitro*.

Después de estudiar las respuestas farmacológicas en organoides y nasoesferas de pacientes con FQ, tenemos en preparación un trabajo comparando las respuestas de **ambas metodologías en un mismo paciente y con los mismos tratamientos**. La obtención más sencilla y el rápido crecimiento de las nasoesferas, cobran especial relevancia a la hora de disponer de células de forma casi inmediata para estudiar los actuales y nuevos tratamientos para la FQ.

Las técnicas de laboratorio de los organoides y de cultivos celulares son muy complejas y requieren de un equipo multidisciplinario (clínicos, genetistas y biólogos) con un nivel de conocimiento y experiencia adecuados, además de los altos costes que necesitan estos programas de investigación. La complejidad que todo ello implica, hace que en la actualidad haya pocos centros europeos dedicados y reconocidos en estas líneas de trabajo que centralizan las muestras para su correcto análisis trabajando en red. Esto es posible aquí en Barcelona, ya que la Unidad de FQ del Vall d´Hebron es la única en España que pertenece a la red de ensayos clínicos de la Sociedad de FQ europea (ECFS-CTN) y reconocida para trabajar en esta

línea. Estas investigaciones comenzaron a realizarse gracias a una ayuda de Mutua Madrileña y con alguna aportación de la familia Jodar Altimiras, y ha sido posible continuarlas y poder iniciar otras líneas de investigación ya en marcha, gracias a la financiación aportada por la Fundació Arcadi.

Estas investigaciones en medicina personalizada de la FQ nos permitiría optimizar y aplicar de la manera más racional posible los costosos tratamientos que además de ayudar a los pacientes, tienen un importante impacto económico en sanidad.

El tabac és perjudicial per a la salut. Fumar és contrari a una vida sana i saludable, tant pel fumador, com per a les persones del seu entorn.
La cigarreta electrònica, perjudica igualment, i ja s'ha prohibit el seu ús als hospitals i ambulatoris.

Trenca amb el tabac!

El Congreso Europeo de FQ valoró la contribución internacional de las profesionales femeninas que han dedicado buena parte de su vida a la lucha contra la enfermedad

Durante los días 8 a 11 de junio, se celebró en la ciudad de Rotterdam (Países Bajos) el 45ª Congreso Europeo de Fibrosis Quística.

Este congreso es un punto de reunión donde se discuten proyectos futuros, resultados de estudios y ensayos de ámbito internacional exclusivamente sobre la Fibrosis Quística.

Acudieron médicos de Unidades españolas de Fibrosis Quística. En concreto, de Cataluña, asistieron varios doctores de nuestras diferentes Unidades (Dr. Óscar Asensio, Dra. Silvia Gartner, Dr. Antonio Álvarez, Dra. Eva Polverino y Dra. Sandra Rovira)

Este año el programa del congreso incluyó ponencias sobre la afectación precoz de la enfermedad, tratamientos infecciosos y antinflamatorios, microbiota, fisioterapia respiratoria, afectación nutricional, digestiva y endocrinológica, tratamientos futuros sobre terapia génica, estudios con organoides, y mucha parte abarcó diferentes aspectos sobre los nuevos tratamientos moduladores.

Dentro de una de las sesiones inaugurales, este año se realizó una mención especial a las mujeres referentes a nivel internacional, tanto por su labor en investigación como asistencial, mediante una imagen gráfica con más de 70 mujeres que han dedicado y dedican gran parte de su carrera profesional a esta enfermedad, entre las cuales se encuentra la Dra. Silvia Gartner.

Triple Terapia para Fibrosis Quística Phe508del – Genotipos de activación y función residual

Antonio Álvarez *et alt.*
Coordinador de la Unidad de Adultos de FQ Hospital de la Vall d'Hebron
(Artículo publicado en ***The New England Journal of Medicine***. 26/08/2021)

ANTECEDENTES

para el Grupo de Estudio VX18-445-104*

RESUMEN

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor es un régimen modulador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) de molécula pequeña, que ha demostrado ser eficaz en pacientes con al menos un alelo Phe508del, lo que indica que esta combinación puede modular un solo alelo Phe508del. En pacientes cuyo otro alelo de CFTR contiene una mutación de activación o función residual que ya se trató de manera efectiva con moduladores de CFTR anteriores (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor), el potencial de beneficio adicional de restaurar la función de la proteína Phe508del CFTR no está claro.

MÉTODOS

Realizamos un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, con control activo, que involucró a pacientes de 12 años de edad o más con fibrosis quística y genotipos de función residual Phe508del-gating o Phe508del. Después de un período de preinclusión de 4 semanas con ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor, los pacientes se asignaron al azar para recibir elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor o control activo durante 8 semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio absoluto en el porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (FEV1), desde el inicio hasta la semana 8, en el grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

RESULTADOS

Después del período de preinclusión, 132 pacientes recibieron elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y 126 recibieron control activo. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor resultó en un porcentaje de FEV1 predicho que fue superior en 3,7 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 2,8 a 4,6) en relación con el valor inicial y superior en 3,5 puntos porcentuales (IC del 95 %, 2,2 a 4.7) en relación con el control activo y una concentración de cloruro en el sudor que fue inferior en 22,3 mmol por litro (IC del 95 %, 20,2 a 24,5) en relación con el valor inicial y en 23,1 mmol por litro (IC del 95 %, 20,1 a 26,1) inferior en relación con el control activo. Control P<0.001 para todas las comparaciones. El cambio desde el inicio

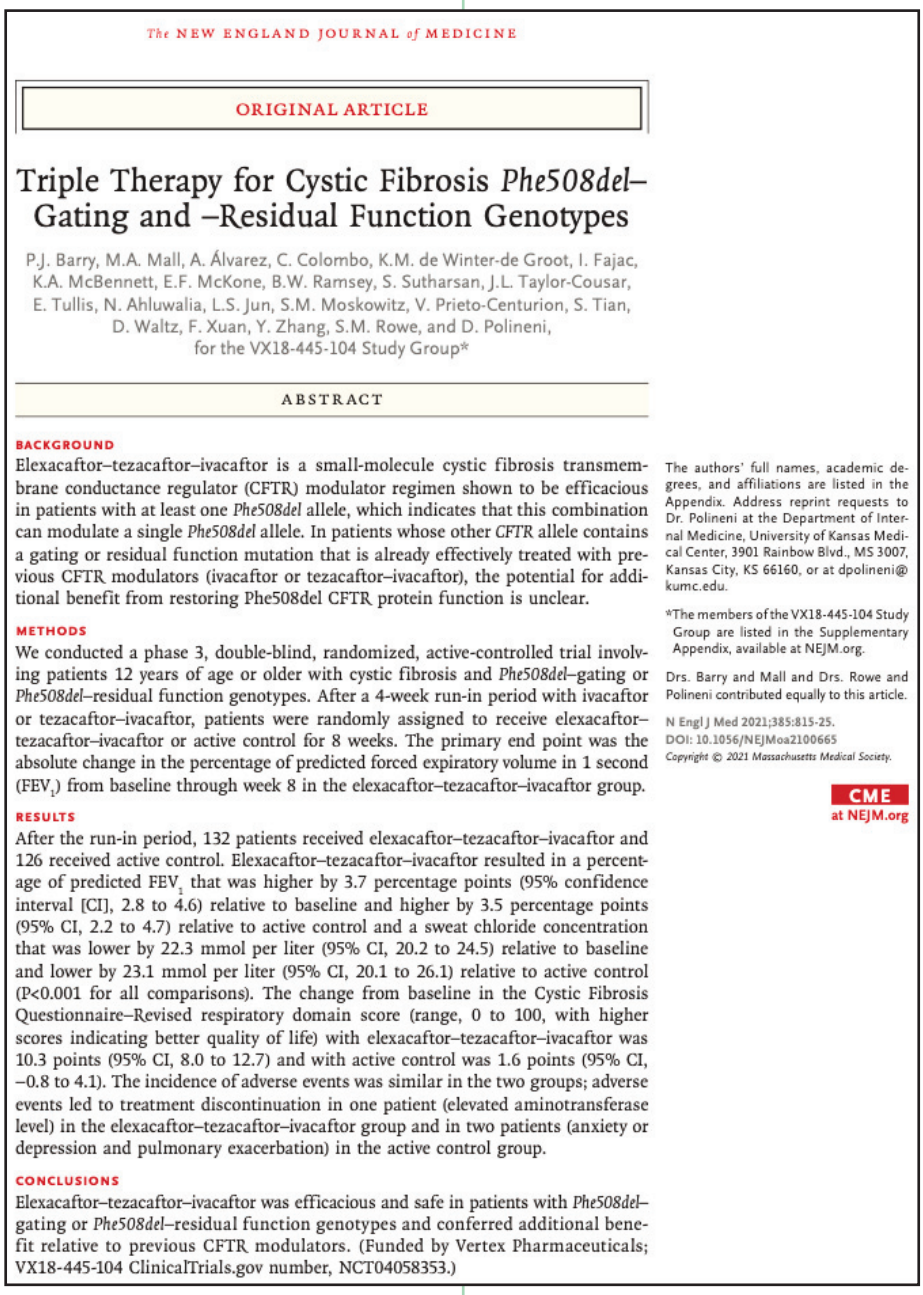
El artículo corresponde a los ensayos clínicos llevados a cabo para la verificación del Kaftrio como fármaco adecuado para afectados de FQ

en la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística-Revisado (rango, 0 a 100, con puntuaciones más altas que indican una mejor calidad de vida) con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue de 10,3 puntos (IC del 95 %, 8,0 a 12,7) y con el control activo fue de 1,6 puntos (IC del 95 %, −0,8 a 4,1). La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos; los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en un paciente (nivel elevado de aminotransferasa) en el grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y en dos pacientes (ansiedad o depresión y exacerbación pulmonar) en el grupo de control activo.

CONCLUSIONES

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue eficaz y seguro en pacientes con genotipos de función residual Phe508del-gating o Phe508del- y otorgó un beneficio adicional en relación con los moduladores CFTR anteriores.

(Financiado por Vertex Pharmaceuticals; número VX18-445-104 ClinicalTrials.gov, NCT04058353).



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*–Gating and –Residual Function Genotypes

P.J. Barry, M.A. Mall, A. Álvarez, C. Colombo, K.M. de Winter-de Groot, I. Fajac, K.A. McBennett, E.F. McKone, B.W. Ramsey, S. Sutharsan, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, N. Ahluwalia, L.S. Jun, S.M. Moskowitz, V. Prieto-Centurion, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, Y. Zhang, S.M. Rowe, and D. Polineni, for the VX18-445-104 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor is a small-molecule cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator regimen shown to be efficacious in patients with at least one *Phe508del* allele, which indicates that this combination can modulate a single *Phe508del* allele. In patients whose other *CFTR* allele contains a gating or residual function mutation that is already effectively treated with previous CFTR modulators (ivacaftor or tezacaftor–ivacaftor), the potential for additional benefit from restoring Phe508del CFTR protein function is unclear.

METHODS

We conducted a phase 3, double-blind, randomized, active-controlled trial involving patients 12 years of age or older with cystic fibrosis and *Phe508del*–gating or *Phe508del*–residual function genotypes. After a 4-week run-in period with ivacaftor or tezacaftor–ivacaftor, patients were randomly assigned to receive elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor or active control for 8 weeks. The primary end point was the absolute change in the percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) from baseline through week 8 in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group.

RESULTS

After the run-in period, 132 patients received elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor and 126 received active control. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor resulted in a percentage of predicted FEV_1 that was higher by 3.7 percentage points (95% confidence interval [CI], 2.8 to 4.6) relative to baseline and higher by 3.5 percentage points (95% CI, 2.2 to 4.7) relative to active control and a sweat chloride concentration that was lower by 22.3 mmol per liter (95% CI, 20.2 to 24.5) relative to baseline and lower by 23.1 mmol per liter (95% CI, 20.1 to 26.1) relative to active control (P<0.001 for all comparisons). The change from baseline in the Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised respiratory domain score (range, 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life) with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor was 10.3 points (95% CI, 8.0 to 12.7) and with active control was 1.6 points (95% CI, −0.8 to 4.1). The incidence of adverse events was similar in the two groups; adverse events led to treatment discontinuation in one patient (elevated aminotransferase level) in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group and in two patients (anxiety or depression and pulmonary exacerbation) in the active control group.

CONCLUSIONS

Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor was efficacious and safe in patients with *Phe508del*–gating or *Phe508del*–residual function genotypes and conferred additional benefit relative to previous CFTR modulators. (Funded by Vertex Pharmaceuticals; VX18-445-104 ClinicalTrials.gov number, NCT04058353.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Polineni at the Department of Internal Medicine, University of Kansas Medical Center, 3901 Rainbow Blvd., MS 3007, Kansas City, KS 66160, or at dpolineni@kumc.edu.

*The members of the VX18-445-104 Study Group are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Barry and Mall and Drs. Rowe and Polineni contributed equally to this article.

N Engl J Med 2021;385:815-25.
DOI: 10.1056/NEJMoa2100665
Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

CME at NEJM.org

FES-TE DONANT D'ÒRGANS

Ajuda'ns!

Hi ha moltes persones que necessiten d'un transplantament per continuar vivint o millorar la seva qualitat de vida. La donació és un dels actes més altruistes que es poden fer.
Regala una vida.
Fes-te donant d'òrgans i anima les persones del teu entorn que també ho facin.
Com més donants hi hagi, més vides es podran salvar.

Terapia antimicrobiana con fagos ¿realidad o ficción?

Ángela Martínez
Bacterial Infections: Antimicrobial Therapies group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain.
Dr. Eduard Torrents
Bacterial Infections: Antimicrobial Therapies group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain.
Microbiology Section, Department of Genetics, Microbiology, and Statistics, Biology Faculty, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Los antibióticos han supuesto uno de los mayores descubrimientos de la medicina moderna. Sin embargo, las bacterias patógenas presentan una gran versatilidad funcional y genética que les permite poder escapar fácilmente de las terapias antimicrobianas actuales, suponiendo un riesgo para la salud de muchos pacientes con diversas patologías de base. Por ello, otros tratamientos totalmente diferentes, como la **terapia fágica o fagoterapia** suponen un esperanzador avance de cara a combatir dichas infecciones.

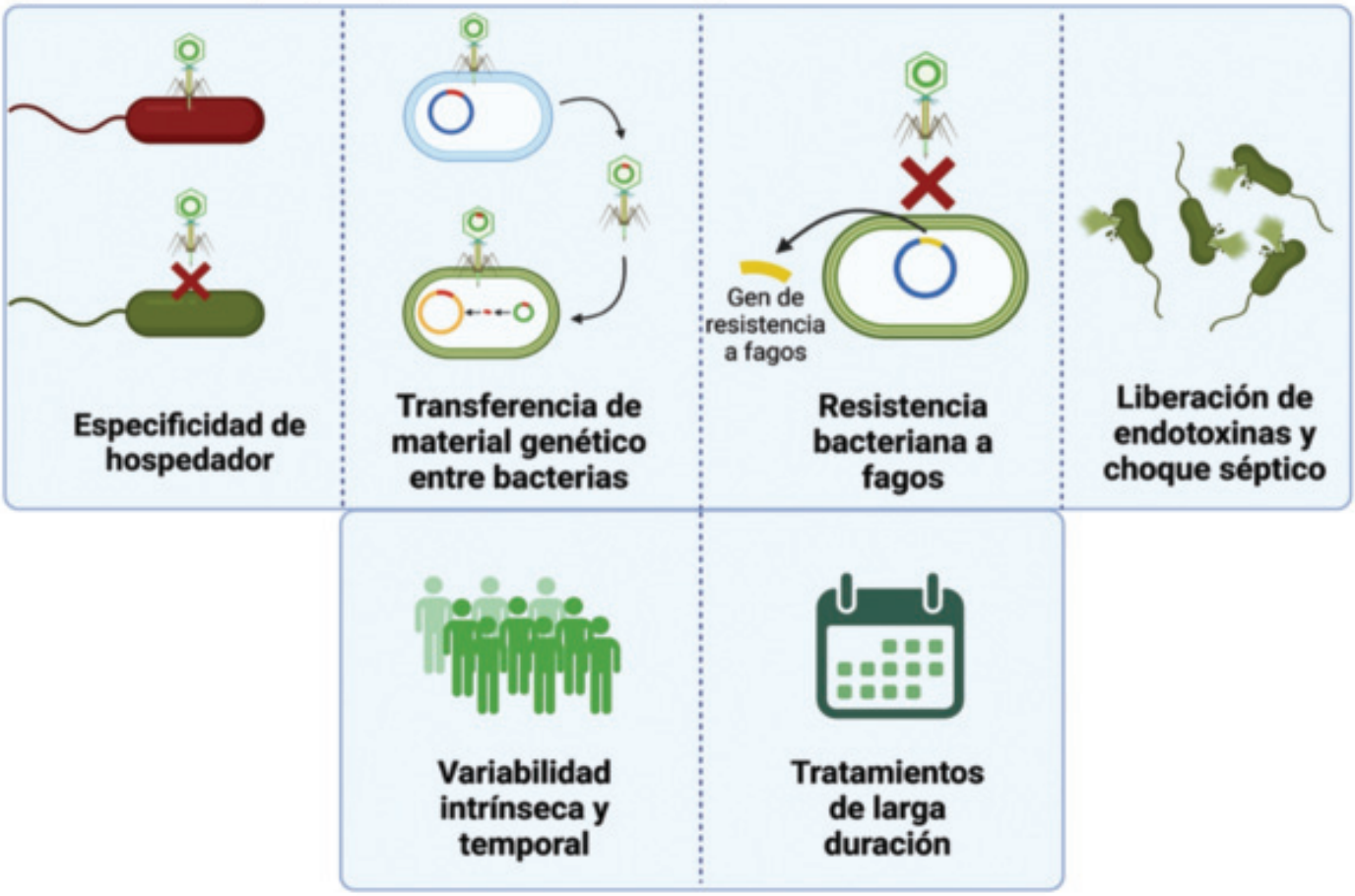
Los bacteriófagos o fagos son virus que tienen la capacidad de atacar específicamente a las bacterias, o sea que no pueden invadir nuestras células como lo harían otro tipo de virus como el del SARS-Cov2 o citomegalovirus, etc. Se cree que hay 10 veces más fagos (se estima alrededor de 10^{31} partículas fágicas sobre la Tierra) que bacterias, por lo que su función en el ecosistema no es menospreciable.

La fagoterapia, que se aprovecha de esta capacidad inherente de los fagos para combatir infecciones bacterianas, se lleva utilizando desde principios del siglo pasado, pero la aparición de la penicilina y posteriores antibióticos la relegó a un segundo plano. Sin embargo, debido al creciente aumento de las resistencias a los antimicrobianos, la terapia fágica ha vuelto a suponer una prometedora terapia para pacientes que no responden a los antibióticos y están infectados por bacterias que son resistentes a todas las armas quimioterapéuticas de las que disponemos.

Los bacteriófagos o fagos-virus son un recurso útil para combatir infecciones bacterianas, por la resistencia de las bacterias a los antibióticos

Sin embargo, la fagoterapia no está libre de desventajas o problemáticas (**figura 1**). Una de las principales desventajas es que los virus son muy específicos de bacterias o géneros bacterianos concretos, por tanto, para su utilización en terapia fágica es imprescindible conocer el microorganismo que está generando la infección en dicho paciente a nivel muy específico de cepa. Otra de

Figura 1. Desventajas que supone la terapia con fagos.



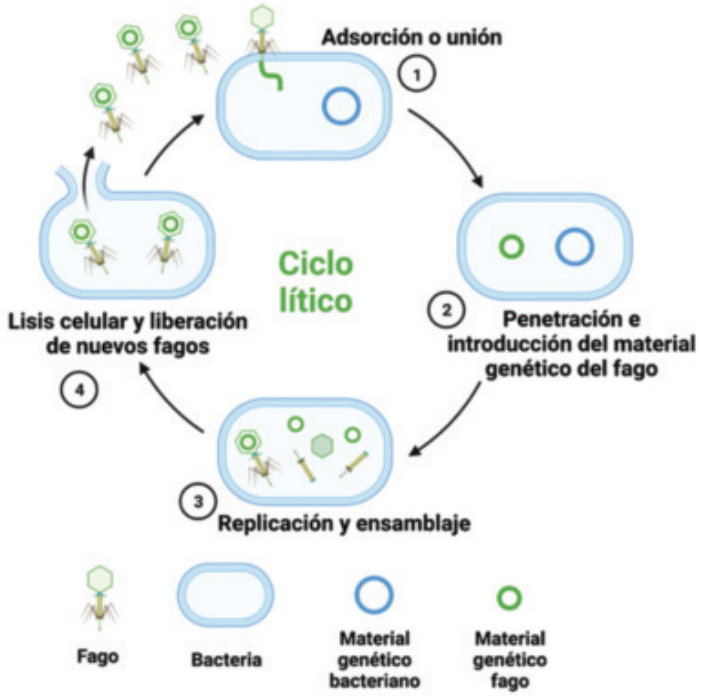
las desventajas, es que los fagos son capaces de transferir ADN (material genético) entre bacterias, pudiendo transferir resistencias a quimioterápicos entre ellas. Pese a estos dos fenómenos, tanto el avance en tecnologías de identificación de especies bacterianas y modificación de fagos, como la posibilidad de llevar a cabo una terapia basada en combinados de fagos, permiten resolver estas desventajas.

Otro de los mayores problemas que el empleo de fagos plantea es que hay bacterias que presentan mecanismos de resistencia a dichos fagos, tal y como ocurre con las resistencias a los antimicrobianos (**ver figura 1**). Sin embargo, actualmente también se está investigando el empleo de la terapia fágica de manera conjunta con los antimicrobianos ya existentes actualmente. De hecho, se ha observado cómo dicha terapia combinada, reduce la aparición de resistencia a fagos y bacterias resistentes a antimicrobianos.

Recientemente se ha publicado el caso de una paciente con una fractura infectada por ***Klebsiella pneumoniae*** que fue tratada fallidamente durante más de 700 días con terapia antibiótica y que una vez se procedió a la terapia combinada con un bacteriófago y 3 antibióticos, pudo mejorar su condición y recuperarse. En otro caso publicado en mayo del 2022, una persona con fibrosis quística que sufría una infección pulmonar por ***Mycobacterium abscessus*** fue tratada con dos fagos específicos para micobacterias durante un año, permitiendo así el posterior trasplante pulmonar y la eliminación de la bacteria patógena.

Una de las mayores preocupaciones al respecto de la terapia fágica es que, una vez los fagos han lisado las bacterias, los componentes celulares de estas se liberan al exterior. Uno de los componentes que encontramos es el

Figura 2. Ciclo de vida de un bacteriófago o fago.



LPS o lipopolisacárido que es una endotoxina que puede producir choque séptico. Sin embargo, se estima que la liberación de endotoxinas debida al efecto de los fagos es menor que en el caso de algunos antibióticos utilizados actualmente y, por tanto, existe menor probabilidad de choque séptico (**ver figura 1**).

Otro inconveniente es que, el buen resultado del uso de la fagoterapia depende del momento de administración y del paciente, ya que no todos los pacientes con infecciones crónicas responden y se recuperan de la misma manera después del tratamiento. Además, son tratamientos planteados para larga duración.

Actualmente, aún hay muchas incógnitas al respecto sobre la dosis y ruta de administración, por lo que quedan por esclarecer muchos detalles antes de que la fagoterapia sea una terapia alternativa a los antibióticos actualmente utilizados.

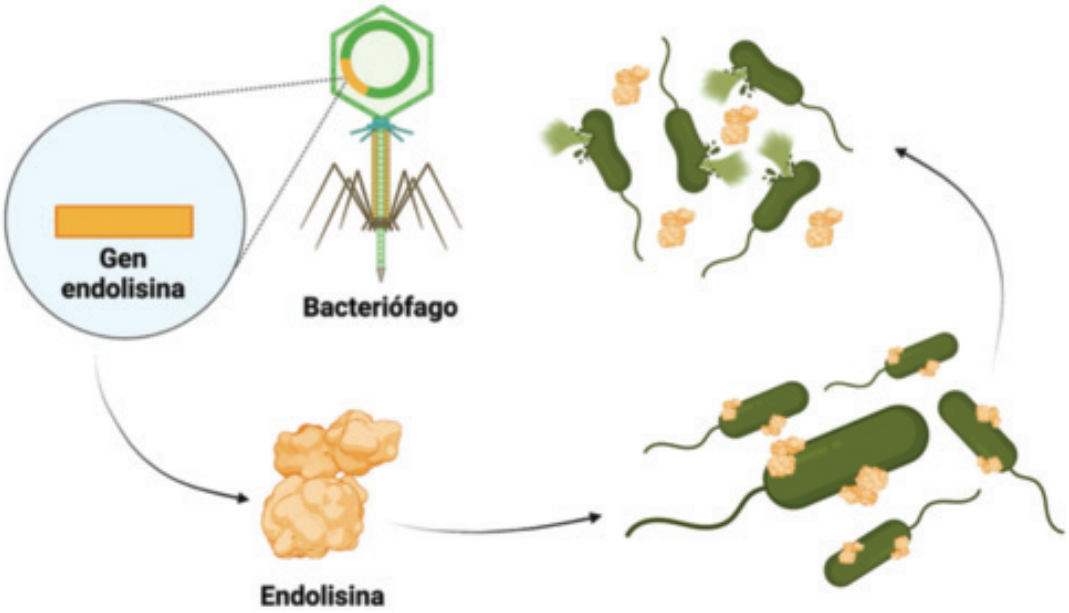
Los fagos virulentos o fagos líticos son fagos capaces de multiplicarse dentro de las bacterias y lisarlas al final de su ciclo (**figura 2**). Su ciclo se corresponde de diversas fases. La primera, la adsorción o unión, es la fase más importante ya que requiere un reconocimiento específico entre el fago y la bacteria. Seguidamente, el fago introduce su material genético dentro de la bacteria (fase de penetración) a partir del cual podrá generar nuevos fagos en la fase de replicación y ensamblaje. Finalmente, los fagos formados dentro de la bacteria son capaces de lisarla y poder salir,

El trabajo del IBEC se dirige a usar las endolisinas como un método nuevo de lisar las bacterias sin que se reconozcan específicamente virus y bacterias

pudiendo infectar más bacterias vecinas. Dicha lisis es capaz de producirse gracias a un grupo de enzimas que presentan estos fagos: las **endolisinas**. Las endolisinas permiten hidrolizar la pared celular de las bacterias y subsiguientemente permiten la liberación de las nuevas partículas fágicas formadas durante su ciclo.

En el grupo de investigación de **Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT)** del **Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)**, en nuestro afán por buscar nuevas terapias antimicrobianas eficaces y con recorrido clínico, estamos investigando el uso de la terapia fágica para poder combatir las infecciones bacterianas resistentes a todos los antibióticos actuales. Nuestra investigación no pretende replicar o hacer el mismo trabajo que se ha estado realizando hasta el momento, sino que pretende ir más allá del conocimiento actual y utilizar una terapia que evite todos los problemas que presenta el uso de la fagoterapia en estos momentos. Nuestra estrategia es

Figura 3. Terapia antimicrobiana basada en endolisinas.



utilizar específicamente las endolisinas, previamente comentadas, con el objetivo de emplearlas de manera independiente al fago y así poder lisar las bacterias patógenas sin la necesidad de tener un reconocimiento específico entre el fago y la bacteria (**figura 3**). De esta manera, una única enzima o la combinación de ellas, podrán eliminar la infección sin la necesidad de tener o aislar un fago específico.

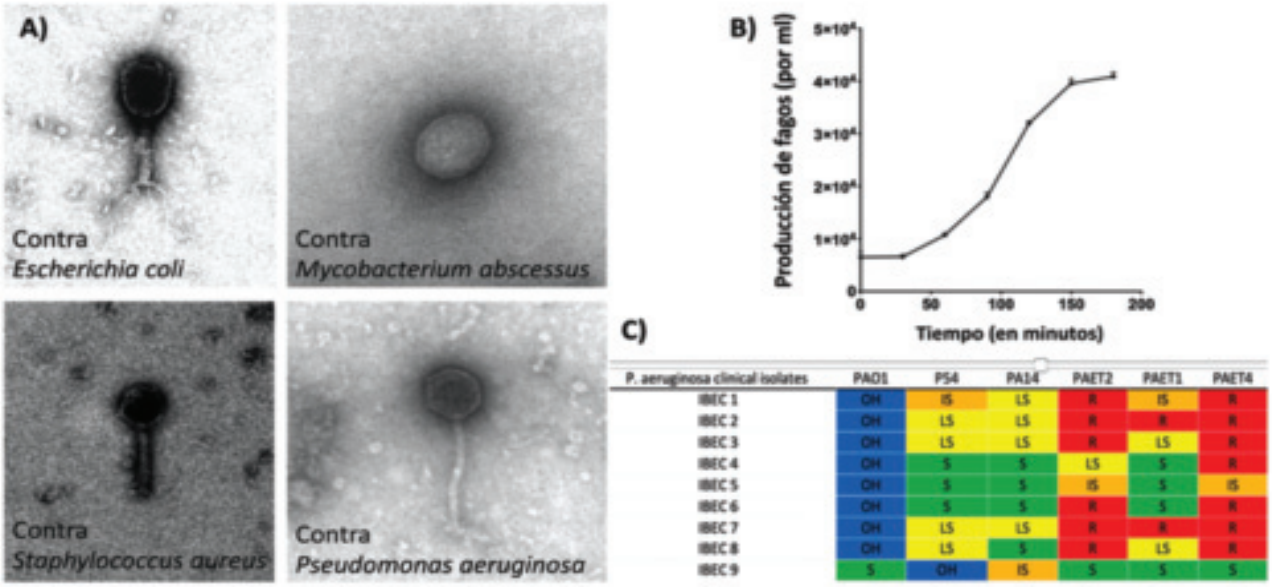
Concretamente, lo que hemos hecho en el laboratorio hasta el momento, es aislar más de 200 fagos a partir de muestras ambientales y de muestras humanas como, por ejemplo, de diferentes esputos suministrados por personas con FQ. Estos fagos tienen la capacidad de infectar diferentes cepas clínicas de ***Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Mycobacterium abscessus, Eschericha coli, Burkholderia cenocepacia,*** etc. Muchas de estas cepas, de gran importancia en la FQ.

Durante este proceso de investigación, hemos caracterizado su estructura vírica para determinar la familia de fagos a la que pertenecen mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), su ciclo de infección en cada una de las diferentes bacterias y su capacidad de infección cruzada estudiado en diferentes cepas de una misma especie bacteriana (**figura 4**). Hay que mencionar y destacar, como ya se ha dicho previamente, que la infección de un fago es específica de una cepa determinada, por lo tanto, a título de ejemplo, tener un fago que ataque a la ***Pseudomonas aeruginosa*** de un paciente, no significa que este pueda funcionar para otro paciente infectado por la misma bacteria ***Pseudomonas***. De hecho, esto supone una de las mayores limitaciones a la hora de utilizar la terapia fágica.

Se han aislado más de 200 fagos muy importantes para la FQ y se ha caracterizado su estructura vírica para determinar la familia y su ciclo de infección

En este punto, se han escogido unos 80 fagos que han demostrado tener una capacidad muy alta para destruir a las bacterias (fagos virulentos) y se han enviado a la Universidad de Northumbria en Newcastle

Figura 4. Trabajo experimental en el grupo de Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT) del Instituto de Bioingeniería de Catalunya (IBEC). A) Imágenes de microscopio electrónico de transmisión de diferentes bacteriófagos, B) Producción de fagos durante la infección en *Pseudomonas aeruginosa*. C) Ejemplo de reactividad cruzada de fagos aislados en diferentes cepas de *Pseusomonas aeruginosa*.



(Inglaterra) para secuenciar su genoma. Ahora mismo estamos esperando la secuenciación de estos genomas y a partir de ahora tendremos que identificar sus endolisinas para poder trabajar con ellas desde el punto de vista de toxicidad, actividad y eficacia, en modelos animales que simulen infecciones bacterianas crónicas.

Dado el preocupante contexto actual, la comunidad científica debe explorar otras vías alternativas a las terapias antimicrobianas utilizadas hasta ahora, y el uso de endolisinas de fagos puede ser, sin ninguna duda, una vía a seguir explorando.

Supermamis

GRÀCIES
GRACIAS

BOLSAS FQ

Jornada Formativa 2022

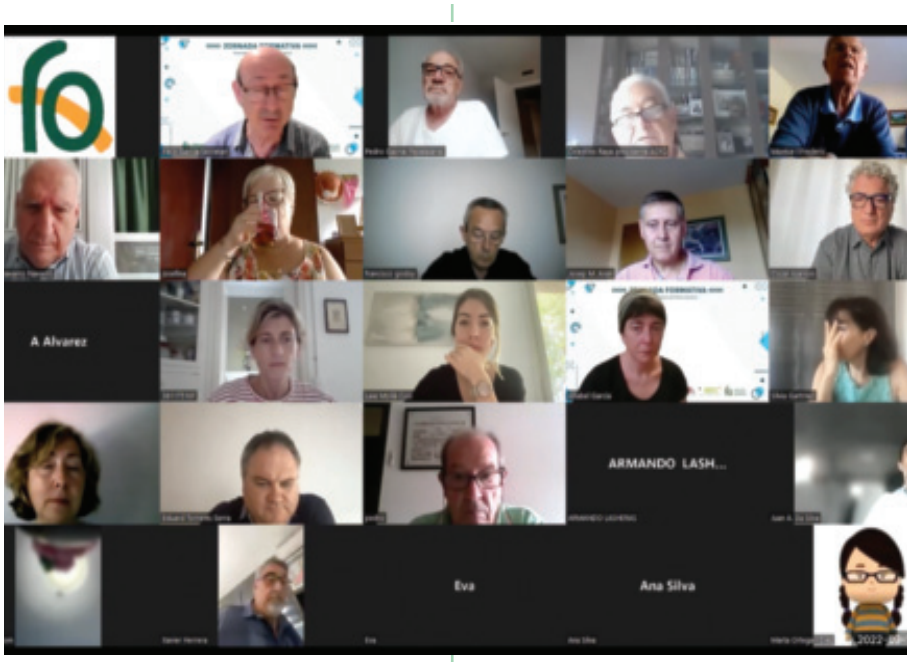
El conocimiento pormenorizado de la enfermedad abre nuevos retos y nuevas esperanzas

El pasado sábado 17 de septiembre, a lo largo de una larga sesión de casi cuatro horas celebramos la Jornada Formativa del año 2022, por vía digital, con la participación una vez más de nuestros doctores e investigadores de referencia. Todos ellos nos presentaron los últimos conocimientos y los resultados de los últimos ensayos y experimentaciones que profundizan en la mejora sanitaria de nuestros enfermos y que incrementan nuestra esperanza permanente sobre la mejora de la calidad de vida en el horizonte final de la curación de la FQ. Como ya viene siendo habitual, la jornada contó con una nutrida participación de familiares y afectados, en torno a setenta personas, y no defraudó, por el alto nivel de los temas tratados, la calidad didáctica de las explicaciones y el detalle con el que se exponen en este tipo de jornadas los avances médicos.

Los temas de las ponencias no fueron especialmente novedosos porque ya hace meses que cualquier mínimo avance se divulga con rapidez y es del conocimiento de la mayoría de afectados y familiares, pero estos encuentros sirven para profundizar en diversos aspectos de carácter general y, sobre todo, para despejar dudas, de modo que las aclaraciones o las preguntas son respondidas con precisión por parte de los diferentes especialistas que intervienen.

En esta ocasión, presentados y moderados por el secretario de la Asociación, Paco García, tomaron la palabra, en primer lugar, el Dr. Óscar Asensio, coordinador de la unidad de FQ del Hospital Universitari de Sabadell-Parc Taulí, seguido por la Dra. Silvia Gartner y el Dr. Antonio Álvarez de la Unidad de FQ del Valle Hebrón, la Dr. Laia Mollà, psicóloga del Hospital Infantil de Sant Joan de Déu, el Dr. Josep Maria Aran, del Idibell, el Dr. Eduard Torrents, del IBEC y la Dra. Maria Teresa Tórtola, de la Unidad de Microbiologia del Valle Hebrón, para dar el cierre a la Jornada por parte del

Sigue siendo imprescindible la presión social para conseguir el acceso rápido a los nuevos tratamientos



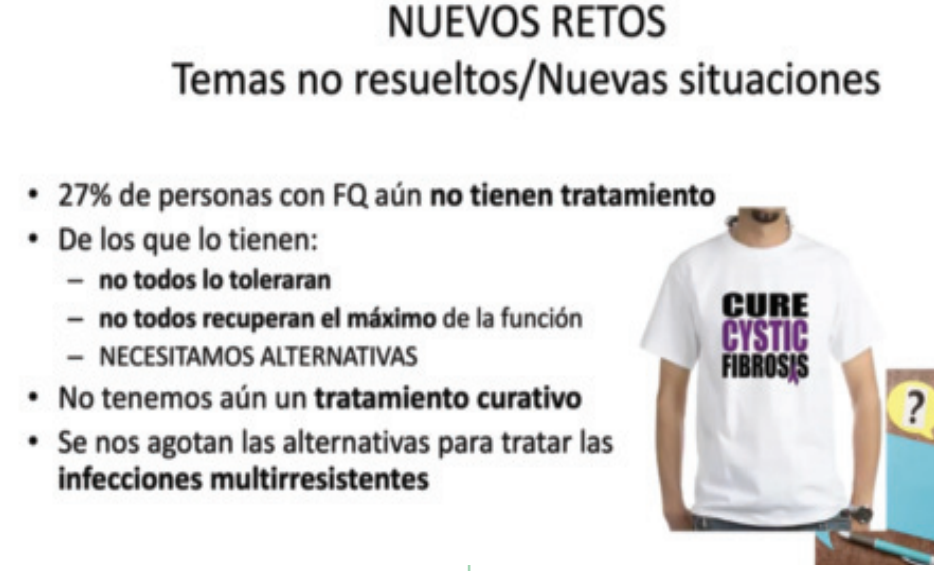
presidente de la Federación Española de FQ, Juan A. Da Silva y del presidente de la ACFQ, Celestino Raya.

La medicina personalizada y la telemedicina sensibles avances en el tratamiento cotidiano de los enfermos

El Dr. Asensio habló de los nuevos tratamientos que se han puesto en marcha y señaló la enorme importancia que han tenido para mejorar las condiciones de muchos de los enfermos de FQ pero no de todos y, en este sentido, avanzó los nuevos retos que se abren tras los avances, que obligan a no bajar la guardia y especialmente a mantener las mejores condiciones para que los nuevos fármacos puedan contribuir a la estabilización de los síntomas. Abrió también diversos interrogantes sobre los efectos secundarios, en el sentido de mantenerse alertas con la esperanza puesta en los tratamientos personalizados, en la línea de lo que los lectores podrán leer en este nuevo número de la revista.

Para profundizar en esos nuevos retos, la Dra. Gartner habló de la medicina personalizada y de las enormes posibilidades que se abren tras los últimos avances en la investigación mediante los organoides y las nasoesferas para caracterizar la gravedad de la FQ, defendiendo especialmente la experimentación con nasoesferas por su sencillez y sus aspectos no invasivos.

También el Dr. Álvarez señaló la importancia del tratamiento precoz con moduladores del CFTR en pacientes heterocigotos (F508del con mutación residual) de acuerdo con los últimos trabajos desarrollados en investigación que forman parte de su tesis doctoral resumida en sus aspectos principales en este número de nuestra revista. De este modo señaló las mejoras de los moduladores en virtud de las afectaciones concretas y de la edad de los pacientes, reafirmando la necesidad del diagnóstico y del tratamiento precoz como un aspecto fundamental de la calidad de vida y de la supervivencia de los enfermos de FQ.



A continuación, la psicóloga clínica del hospital infantil de Sant Joan de Déu, Laia Mollà, detalló los condicionantes de la enfermedad en la respuesta psicológi-

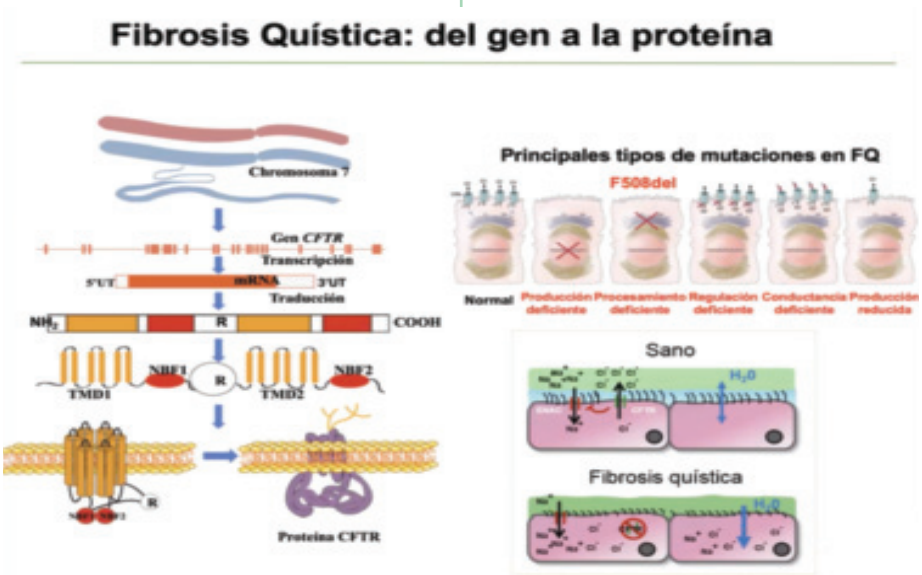
ca de los enfermos, destacando los distintos aspectos que se producen a lo largo del ciclo vital, señalando los cambios psicofísicos que se producen en el organismo a medida que el impacto emocional reacciona ante el diagnóstico de la enfermedad, y la incertidumbre posterior hasta la aceptación y la consiguiente normalización del proceso. Indicó también no solo las afectaciones sobre los enfermos sino también sobre los más próximos y el distinto alcance de las reacciones psicológicas que se producen con la edad, afectando especialmente durante la fase adolescente.

Los investigadores del Idibell i del IBEC, los muy próximos doctores Aran y Torrents también hablaron en detalle de los trabajos que desarrollan sus equipos alrededor de los procesos inflamatorios y contra el estrés oxidativo y la terapia antimicrobiana con fagos, respectivamente, aspectos ambos que precisaron en su exposición y que también se incluyen en el contenido de la revista que el lector tiene en sus manos.

También la Dra. M. Teresa Tórtola del Hospital Vall d'Hebron desarrolló su ponencia en torno al tratamiento y las infecciones en enfermos de FQ por Mycobacterium Accesus señalando la ubicuidad del patógeno y la incidencia sobre los enfermos con insuficiencia pulmonar crónica y las distintas respuestas antibióticas.

Y, por último, cerraron la Jornada Formativa los presidentes de la Federación Española, Juan da Silva, y de la Asociación Catalana de FQ, Celestino Raya, explicando el primero la importancia sobre una buena parte de los afectados de FQ de los nuevos tratamientos y haciendo hincapié en que no hay que bajar la guardia pese a las nuevas perspectivas; y Celestino Raya, sobre la importancia de la telemedicina, especialmente para los pacientes con exacerbaciones crónicas y los avances concretos en torno a los espirómetros domiciliarios (información también incluida en este número de la revista), así como el trabajo de presión permanente que se debe seguir haciendo para conseguir un acceso rápido a los nuevos fármacos y la extraordinaria importancia que sigue teniendo la investigación para la mejora del diagnóstico y de los tratamientos y en definitiva de la calidad de vida de los afectados y de sus familias.

Finalmente, se hizo un llamamiento público a los asistentes a participar, en la medida de sus posibilidades, en el VIII Congreso de la Federación Española de la Fibrosis Quística que se celebró en Pamplona el 9 y 10 de octubre de este mismo año. *(ver página siguiente).*



Aprobado el Kaftrio para la prescripción pediátrica en el SNS

Una de las noticias más esperadas se produjo durante la inauguración del VIII Congreso de la Federación Española de Fibrosis Quística que se celebró el fin de semana del 8 y 9 de octubre en Pamplona y al que acudió una nutrida representación de la Junta de nuestra Asociación.

En la jornada de inauguración, la ministra de Sanidad del gobierno, Carolina Darias, grabó un mensaje introductorio (que se puede seguir a través de este enlace: https://www.youtube.com/watch?v=T5QzS9eWnrA) en el cual, tras felicitar a la Federación por su incansable trabajo en pro de los enfermos de FQ y sus familiares, anunció el acuerdo al que había llegado el Ministerio y la farmaceútica Vertex para incluir la indicación pediátrica de los medicamentos Kaftrio y Symkevi en el Sistema Nacional de Salud. Merced al convenio de financiación acordado en la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) del pasado 1 de octubre, los niños y niñas afectados de entre 6 y 11 años se podrán beneficiar de estos fármacos.

Tal como se hizo cuando se autorizó Kaftrio para la prescripición de adultos, la Asociación Catalana de FQ ha reclamado a la Gerencia del Medicamento del CatSalut, que haga todo lo posible para que el fármaco Kaftrio para prescripción pediátrica sea una realidad lo más pronto posible en los tres hospitales de referencia de la FQ en Catalulunya (Vall d'Hebron, Parc Taulí y Sant Joan de Déu).

En este sentido, la ACFQ ha remitido una nota telemática a los asociados donde anuncia el acuerdo, se congratula de la medida, y agradece al Ministerio su sensibilidad hacia el colectivo. Termina la nota con estas palabras:

«Esperamos y deseamos que a partir de ahora se agilicen los tiempos para que los nuevos tratamientos innovadores estén disponibles para el colectivo de Fibrosis Quística en cuanto sean aprobados por la Agencia Europea del Medicamento. Desde la Asociación Catalana de Fibrosis Quística continuaremos trabajando con la Federación Española de FQ y la Sociedad Científica de FQ para que así sea, así como continuaremos apoyando a la investigación para conseguir nuevos tratamientos por el 30% de la población con FQ en nuestro país que no puede beneficiarse de ninguno de estos tratamientos moduladores debido a sus mutaciones y avanzar en otros campos abiertos, como son las terapias antimicrobianas y la genética.

Es importante valorar el Sistema Sanitario Público de nuestro país para mantenerlo y cuidarlo. Desde la Asociación Catalana de Fibrosis Quística continuaremos trabajando por una sanidad pública y de calidad.»

Bajo el título genérico «Días de cambios, días de esperanza», el VIII Congreso de la Federación Española de FQ, sirvió también para dar a conocer los importantes cambios que se han producido en los últimos dos años sobre los tratamientos merced a los nuevos medicamentos, y para insistir en la necesidad de mantener las alertas en el terreno de la investigación y reiterar los llamamientos a la participación.

SOL·LICITUD DE SOCI/A

En /Na _____ Amb DNI _____
Amb domicili al carrer _____ núm. _____ pis _____
del municipi de _____ Codi postal _____
Telèfon _____ Mòbil _____ Fax _____
Adreça electrònica _____

Sol·licita ser admès com a

☐ **Soci/a actiu/activa** (pares i mares d'afectats o afectats majors d'edat)
☐ **Soci/a col·laborador/a** (qualsevol altra persona o entitat major d'edat)

Lloc i data _____ Signatura,

En cas de ser soci actiu,

Nom de l'afectat/ada _____

Data de naixement _____ Hospital on porten el control _____
En cas de ser familiar o amic/ga, posar també nom de l'afectat/ada o familiar

Domiciliació bancària:

IBAN	Banc	Agència	D.C.	Compte

Quota mensual: 10 € ☐ 17 € ☐ 25 € ☐ 35 € ☐ 45 € ☐

Altres quantitats: ☐ **euros** Dades de 2022

Enviar a: ASSOCIACIÓ CATALANA DE FIBROSI QUÍSTICA
Passeig Reina Elisenda de Montcada, 5 - 08034 Barcelona

El cobrament dels rebuts es fa trimestralment

En virtut de la normativa vigent en Protecció de dades, en concret, del Reglament (UE) 2016/679, les dades que ens està facilitant i ens facilitarà al llarg de la nostra relació, passaran a formar part dels sistemes d'informació d' ASSOCIACIÓ CATALANA DE FIBROSI QUÍSTICA, i seran tractades, únicament, per a la finalitat de gestionar la seva relació com a soci, cobrar les quotes, així com prestar assessorament i mantenir-lo informat de les activitats pròpies de la nostra Associació. Donat l'objecte de l'Associació, en tots els casos haurem de ser informats de si és afectat vostè o algun familiar per la fibrosi quística, per tant, ens ha de facilitar dades de salut. Les dades proporcionades es conservaran durant l'activitat de l'Associació, quedant bloquejats un cop deixi de ser soci. Aquestes dades no es comunicaran ni cediran, excepte si hi ha una obligació legal i als encarregats de tractament que presten serveis a l'Associació, i amb els quals es signen els oportuns contractes. A tot això consent expressament amb la signatura del present document d'alta de soci, per ser informació imprescindible per a aquesta finalitat.

En les ocasions que ens acompanyi en les nostres activitats o sessions formatives podrem realitzar fotografies en què aparegui la seva imatge, individual o en grup, que seran compartides a la nostra web i xarxes socials, sempre que ens autoritzi a fer-ho.

Si ens autoritza a que li enviem per mitjans electrònics informació de les activitats que organitzem o de les que fem difusió per a la recollida de fons a favor de la investigació de la fibrosi quística, així com per a mantenir-lo informat de notícies i avenços mèdics. En el cas en que accepti rebre la revista en format paper la seva informació de contacte serà comunicada a l'empresa de missatgeria Meydis. S.L.

En qualsevol moment, tindrà Dret a obtenir confirmació sobre si estem tractant les seves dades personals per tant te dret a accedir a les seves dades personals, rectificar les dades inexactes o sol·licitar la seva supressió quan les dades ja no siguin necessàries, tot això mitjançant escrit adreçat a la nostra adreça d'accés a Passeig Reina Elisenda de Montcada 5 08034 Barcelona o be mitjançant correu a fqcatalana@fibrosiquistica.org.

☐ Autoritzo a ASSOCIACIÓ CATALANA DE FIBROSI QUÍSTICA, a que prengui fotografies de la meva imatge, individual o grupal, i que les publiqui en la revista o a través de les seves Xarxes Socials.
☐ Autoritzo a ASSOCIACIÓ CATALANA DE FIBROSI QUÍSTICA, perquè m'enviï per mitjans electrònics informació de l'associació.

Data i Signatura del interessat

Perquè la recerca és el que ens salvarà la vida

Fes-te soci

Junts som el millor equip

Fibrosis Quística
Associació Catalana

bizum 02079

934 272 228
www.fibrosiquistica.org
fqcatalana@fibrosiquistica.org