



Fibrosis quística: desde la pesquisa hasta los nuevos tratamientos

>>> El presente artículo es una revisión de la Fibrosis Quística en el mundo y en nuestro país, abordando el mismo desde los métodos bioquímicos y moleculares para su diagnóstico hasta su tratamiento bajo terapias aprobadas y en desarrollo.

>>> AUTORES

Ayesa, María Florencia ^{1,4}; Belzunce, María Laura ²; Gómez, Nidia Noemí ³ y Varas, Silvia Mabel ⁴

1- Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Universidad Nacional de San Luis (UNSL)

2-Hospital San Luis

3-. Laboratorio de Morfofisiología, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis (UNSL). IMIBIO-SL (CONICET)

4- Química Biológica Patológica. Área de Química Biológica. Departamento de Bioquímica. Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis.

>>> CORRESPONDENCIA:

Silvia Mabel Varas
silvia.varas@gmail.com

>>> RESUMEN

Introducción: El creciente conocimiento sobre la maduración, estructura y función de la proteína CFTR, su relación con los diversos tipos de mutaciones y la fisiopatología de la FQ han permitido la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos de la enfermedad.

Metodología: La revisión de la literatura se realizó a través de búsquedas en la Base de Datos Cochrane y PubMed-MEDLINE y páginas oficiales del Ministerio de Salud de la Nación.

Resultados: Se analizaron diversas terapias, aprobadas o en distintas fases de estudios clínicos dirigidas a resolver el defecto en el CFTR en la Fibrosis Quística.

Conclusiones: Existe una nueva generación de terapias en donde los canales iónicos alternativos al CFTR son objetivos terapéuticos potenciales, para pacientes con FQ y otras patologías pulmonares.

Palabras claves: CFTR - Fibrosis Quística canales iónicos - pulmón terapias

>>> INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) o Mucoviscidosis es la enfermedad genética de herencia autosómica recesiva más común en la población caucásica, afectando a más de 80.000 personas en todo el mundo (1). En Argentina, en el periodo 2011-2018 se registraron 1159 casos (Registro Nacional de Fibro-

sis Quística) (2). En CABA como resultado de la pesquisa neonatal (2000-2020) se diagnosticaron 65 niños en 593.055 neonatos (Conferencia 20 años de Pesquisa en CABA, Dra. Chiesa, 2020). Este trastorno es causado por mutaciones en ambos alelos del gen CFTR que codifica el Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR). El CFTR es un canal que transporta cloruros y bicarbonato. La expresión y función de CFTR se ha descrito en células epiteliales de tracto respiratorio superior e inferior, del tracto gastrointestinal y glándulas anexas y además en el tracto reproductivo. En pulmón regula el transporte de sodio y agua en la membrana apical de las células epiteliales, por lo tanto, su disfunción resulta en una acumulación de moco espeso, caracterizándose clásicamente por una triada que incluye efectos pulmonares, pancreáticos y test del sudor alterado (4, 5).

Si bien en 1936 se acuñó el término “fibrosis quística”, fue recién en 1989 que Francis S.



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

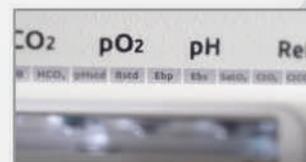
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar [company/aadee-s.a.](https://www.linkedin.com/company/aadee-s.a.)

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina [\(54-11\) 4523-4848 \(Rot.\)](tel:+541145234848) [\(54-11\) 4523-2291](tel:+541145232291)



Collins, Lap-Chee Tsui y Johanna M. Rommens identificaron el gen CFTR y descubrieron la mutación $\Delta F508$ (6, 7, 8, 9) que constituye el 70% de todas las mutaciones mundialmente reportadas hasta el momento (más de 2000) (9) y en Argentina, representa el 80% de todas las mutaciones informadas (2, 4).

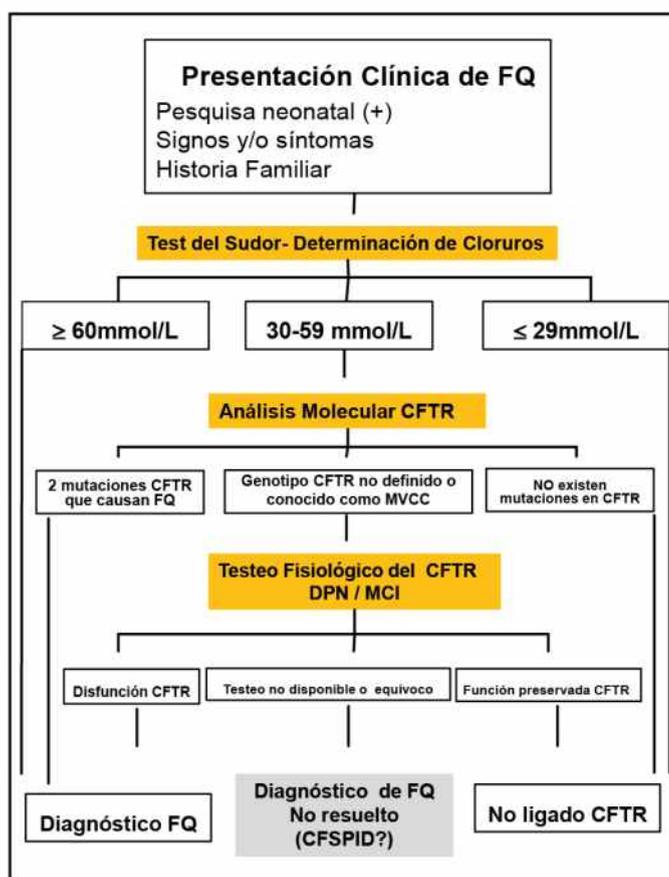
Diagnóstico

La FQ se diagnostica cuando un individuo tiene una presentación clínica de la enfermedad y evidencias de disfunción en el CFTR. Las pruebas de función del CFTR no siempre se realizan en este orden, pero jerárquicamente para establecer el diagnóstico de FQ, primero se debe considerar la concentración de cloruro en el sudor, luego el análisis genético de CFTR y por último las pruebas fisiológicas del CFTR. Todas las personas diagnosticadas con FQ deben someterse a una prueba de sudor y un análisis genético del CFTR, (12). En el algoritmo (Figura 1) surge un grupo señalado con el nombre de “Diagnóstico no concluyente positivo para la detección de FQ (CFSPID)”. El término CFSPID se usa para una pesquisa neonatal positiva para FQ, pero cuyo diagnóstico es no concluyente debido que en general los recién nacidos son asintomáticos.

Pesquisa neonatal

Las directrices del consenso de la Cystic Fibrosis Foundation (12) y la guía para tratamientos para pacientes fibroquísticos (3) recomiendan medir el tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en una gota de sangre seca (en tarjeta de papel), obtenida por punción del talón del recién nacido. Las muestras con niveles de TIR anormalmente elevados se deberían someter a un cribado de mutación del CFTR. En algunas ocasiones será necesaria una segunda muestra con mediciones en suero o plasma. Esta patología se debe confirmar siempre con el test del sudor (11). En Argentina, desde el 2002 se utiliza una estrategia de detección TIR/TIR en dos etapas y las muestras con resultados elevados se repiten antes del día 28 de vida. Se informa en CABA que la estrategia TIR/PAP (proteína asociada a pancreatitis) es más sensible que TIR/TIR y evita una segunda visita y pruebas de sudor innecesarias (10).

>> Figura 1. La FQ se diagnostica cuando un individuo tiene una presentación clínica de la enfermedad y evidencias de disfunción de los CFTR. Si solo se identifica 1 variante CFTR, en un análisis molecular, se deben realizar pruebas. La FQ es posible si ambos alelos poseen mutaciones definidas, causantes de FQ o mutaciones de consecuencias clínicas variables (MVCC). Si un diagnóstico de FQ no se resuelve, se debe considerar un trastorno relacionado con CFSPID. MVCC: Mutation of varying clinical consequence (mutaciones de consecuencias clínicas variables), DPN: Diferencia de potencial Nasal, MCI: Medición de la corriente intestinal (12).



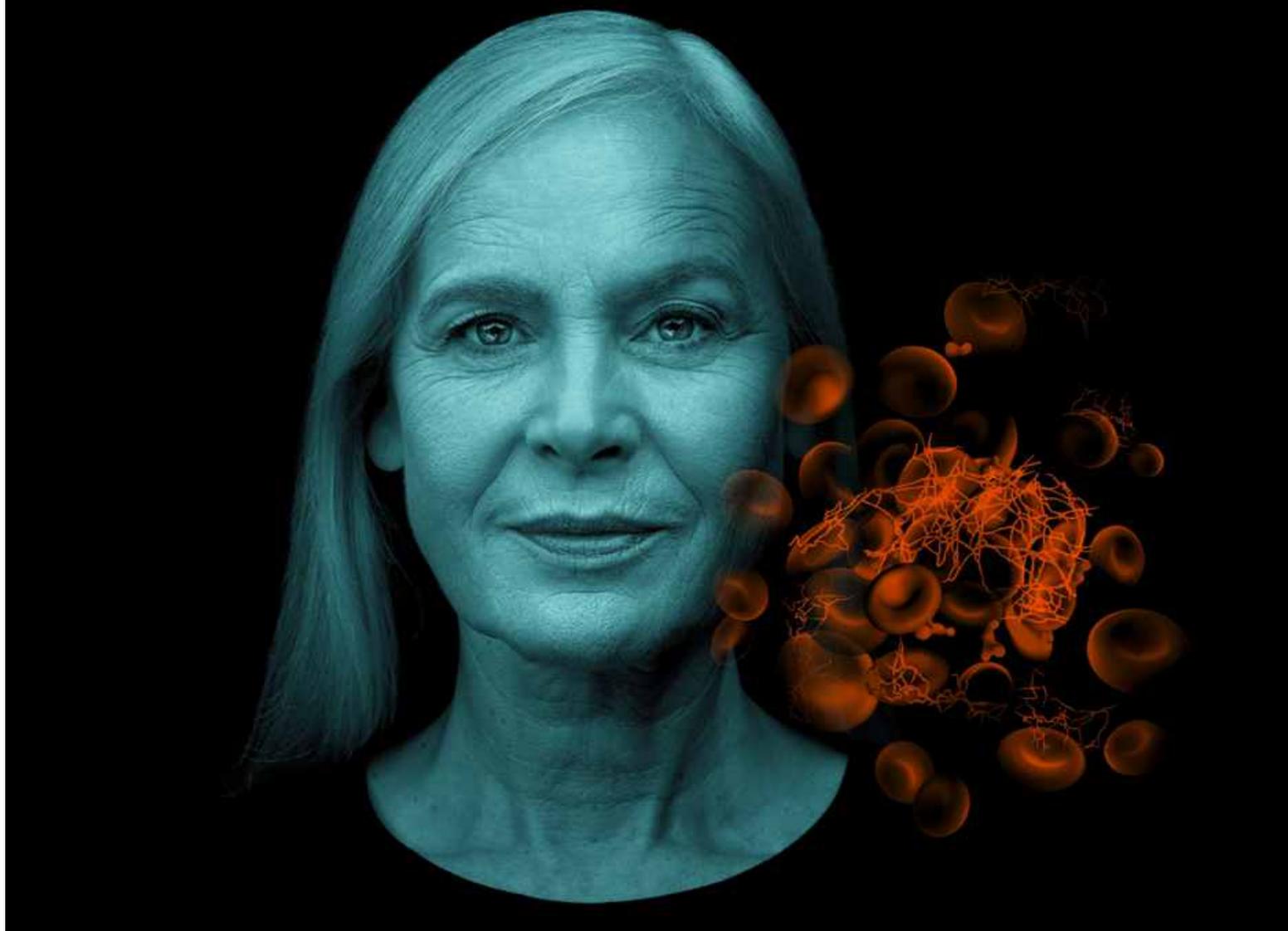
Test del sudor

El test del sudor es considerado la prueba Gold estándar para confirmar el diagnóstico de FQ. Esta prueba se basa en estimular las glándulas sudoríparas mediante iontoforesis con pilocarpina y recolectar el sudor generado en gasa o papel de filtro, o tubo de micro-calibre (dispositivo Macroduct) preferentemente en la zona flexora del antebrazo seguida de una medición cuantitativa de la concentración de cloruro, mediante colorimetría. El tiempo de prueba mínimo recomendado es de 20 minutos y máximo de 30 minutos. La prueba del sudor se puede realizar una vez que el bebé tiene

Transforme su laboratorio de hemostasia

Apoyando el diagnóstico clínico de las coagulopatías en pacientes

Conozca más aquí



SIEMENS
Healthineers 

más de 48 horas de vida, aunque a menudo se obtienen muestras inadecuadas en las primeras semanas (13, 14). Ocasionalmente es necesario repetir la prueba, si no se ha recogido suficiente sudor, si ha habido algún tipo de contaminación, si se ha obtenido un resultado límite de cloruros, o bien si dicho resultado no concuerda con el fenotipo y/o genotipo clínico (14).

Un nivel de cloruros en el sudor ≥ 60 mmol/L indica un diagnóstico positivo para FQ y un nivel de cloruros en el sudor < 30 mmol/L indica que la FQ es poco probable. En individuos que caen en el nivel intermedio de cloruros en el sudor 30-59 mmol/L requieren de un análisis genético o también pueden estar indicadas pruebas adicionales para la función CFTR, como NPD (diferencia de potencial nasal) e ICM (medición de cloruros intestinales), en centros especializados (12). Igualmente, en base a varios estudios, se sugiere que se apliquen los siguientes rangos para la interpretación de los resultados (14) (Figura 1).

Análisis genéticos

Hay factores que pueden afectar la sudoración y por ende los resultados del test del sudor pueden ser no fiables como, por ejemplo: cuando se hace esta prueba a bebés y niños deshidratados en donde los electrolitos contenidos en el sudor pueden estar elevados. En esta situación la genotipificación puede ser la prueba diagnóstica de elección, en donde se buscará identificar dos mutaciones del gen CFTR, que son reconocidas por causar FQ (14).

Actualmente existen al menos 2000 variantes identificadas en el gen CFTR, aunque no todas están asociadas con el cuadro clínico de la FQ. Las mutaciones se clasifican en diferentes clases (I-VI), siendo la más común en la población caucásica la mutación de clase II, F508del que representa el 70% de las mutaciones. Esto lleva a que en la práctica solo conviene detectar algunas de las mutaciones (actualmente hay pruebas que incluyen las 50 mutaciones más comunes, en la población caucásica) y por lo tanto su falta de detección no excluye el diagnóstico de FQ. Además, es importante tener en cuenta la etnia del paciente, debido a que el panel de mutaciones más

frecuentes varía si el origen del individuo es no caucásico (11).

Es importante que los pacientes puedan identificar la causa genética de la enfermedad, ya que pueden ser elegidos para terapias moduladoras de moléculas pequeñas o ensayos de estas drogas (11).

Diagnóstico positivo no concluyente, para la pesquisa de FQ (CFSPID)

Para recién nacidos, la definición de CFSPID, con una prueba de pesquisa positiva para FQ, permite plantear dos posibles escenarios:

- 1) Prueba de sudor límite (30-59 mmol / L) en ausencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad.
- 2) Prueba de sudor normal en presencia de 2 variantes de CFTR y al menos una de las mismas es de significado incierto (*consecuencias fenotípicas poco claras*).

En estos casos los niños quedan identificados como CFSPID, de manera transitoria, hasta que se pueda aclarar el estado clínico. Se los mantiene bajo control, hasta que el cuadro clínico sea más claro y se realicen las pruebas funcionales adicionales de CFTR (se repite la prueba del sudor y elastasa en heces) (11). No debe utilizarse en otros escenarios clínicos, incluidos personas que tienen síntomas clínicos atribuibles a la disfunción de CFTR.

Tipos de mutaciones

Las mutaciones de CFTR pueden agruparse en diferentes clases basadas en sus consecuencias funcionales sobre el CFTR (Figura 2).

Clase I: Síntesis defectuosa de CFTR

Estas mutaciones conducen a la producción defectuosa de la proteína CFTR acortada y no funcional (principalmente mutaciones sin sentido o de desplazamiento de marco), que lleva a su ausencia en la membrana plasmática (MP) de la célula (15). Ejemplo de mutaciones son: G542X, W1282X o R553X.

Clase II: Procesamiento defectuoso de CFTR

Las mutaciones de clase II, al igual que las de clase I llevan a la destrucción del CFTR en el interior de la célula, por lo que no consiguen llegar a la membrana plasmática. El plegamiento incorrecto perjudica la estabilidad del CFTR en el retículo endoplásmico (RE), promoviendo la ubiquitinización y degradación prematura, por parte de la proteasoma. En consecuencia, pocas o ninguna de las moléculas de CFTR se ubican en la membrana plasmática apical. El principal ejemplo de esta clase es la delección del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (F508del), siendo esta la mutación más frecuente a nivel mundial. Al producirse un CFTR de longitud completa, pero tener un plegado defectuoso es reconocido por los mecanismos celulares, promoviendo la degradación prematura y por lo tanto su ausencia en la superficie celular (15).

Clase III: Regulación defectuosa del CFTR

Estas mutaciones producen proteína CFTR que se localiza en la MP, pero con regulación defectuosa, es decir, insensible a la fosforilación/desfosforilación por lo tanto no se activa correctamente (hay escasa apertura del canal iónico). La mutación G551D (en el exón 11) afecta aproximadamente al 2-4% de los pacientes y es la más frecuente en esta clase. En este caso hay una reducción en el tiempo de apertura del canal (la disminución es cercana a 100 veces respecto a un CFTR normal)(15).

Clase IV: Conductancia anormal del CFTR

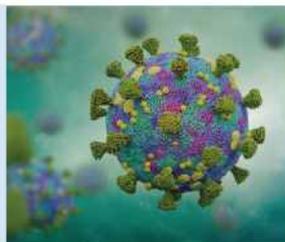
En estos casos, la proteína CFTR se expresa en la membrana apical, pero con una disfunción del canal por una conducción de cloruro defectuosa. Estas mutaciones involucran principalmente las regiones de la proteína encargada de formar el poro del canal; la más común de esta



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

Flexible: compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

Fiable: rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488
ventas.etc@etcint.com.ar
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

clase es la R117H (en el exón 4), que afecta al 0,7% de los pacientes. Las mutaciones de clase IV conducen a biosíntesis de CFTR que retienen la función residual y la regulación normal, por lo que las terapias simples son eficientes para mejorar la actividad (15).

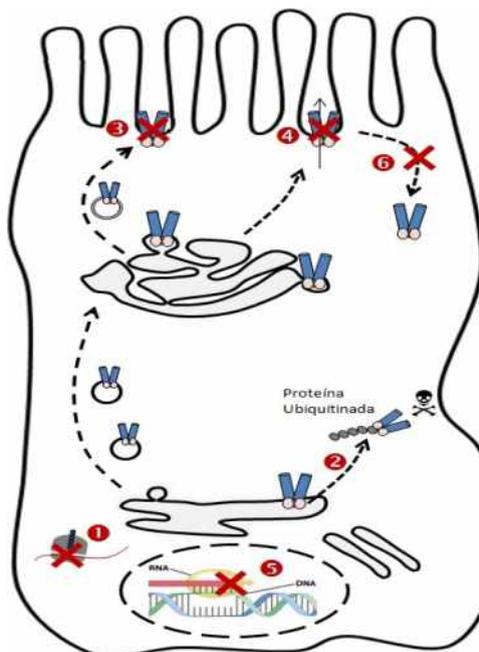
Clase V: Cantidad reducida de proteína CFTR

Estas mutaciones se caracterizan por producir cantidades reducidas de CFTR que funcionan normalmente en la superficie celular. En la mayoría de los casos se afecta la estabilidad del ARN mensajero, produciéndose una disminución en la síntesis de la proteína y una reducción de su actividad. Una de las mutaciones más comunes es la 3849+10kbc T (en el intrón 19) que afecta aproximadamente al 0,58 % de los pacientes, aunque la frecuencia es mayor en la población judía (15).

Clase VI: Defecto en la estabilidad de CFTR en la superficie celular

Son mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura, cuando ya está ubicada en la membrana apical, conduciendo a un alto recambio de la misma. Un ejemplo de mutaciones de Clase VI es c.120del23 que produce proteínas N-truncadas, las cuales son inestables y muestran una actividad reducida de los canales de Cl^{-1} (15).

>> Figura 2. Defectos de la proteína CFTR que producen la enfermedad de FQ y las estrategias terapéuticas correspondientes.



Tipo	Función CFTR	Expresión apical CFTR	Terapias
I- Defecto en la síntesis	No	No	AGENTES DE LECTURA; INHIBIDORES DE NMD
II- Defecto en el procesamiento	No	No	CORRECTORES + POTENCIADORES
III- Defecto en la regulación del canal	No	Si	POTENCIADORES Ivacaftor (Kalydeco)
IV- Defecto en la conductancia del canal	Reducida	Si	POTENCIADORES
V- Producción reducida de CFTR	Reducida	Reducida	AMPLIFICADORES, MODULADORES DEL SPLICING
VI- Defecto en la estabilidad en la MP	Reducida	Reducida	ESTABILIZADORES

Las mutaciones de clase I, II y III se asocian comúnmente con insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar grave, mientras que con frecuencia las mutaciones de clase IV, V y VI se asocian con suficiencia pancreática y un fenotipo más leve. Comprender cómo las mutaciones de CFTR se traducen en alteraciones de la síntesis o función de la proteína CFTR ha abierto el camino a la "personalización" de los tratamientos para corregir los defectos básicos (16).

Nuevas terapias aprobadas y en desarrollo

Muchos de los tratamientos actuales son principalmente sintomáticos y se centran en compensar la insuficiencia pancreática exocrina con enzimas pancreáticas y ralentizar la progresión de la enfermedad pulmonar con técnicas de depuración de las vías respiratorias y terapia antibiótica (16). Igualmente, gracias a una mejor comprensión de la estructura y función del CFTR y las consecuencias de las mutaciones en su gen permitieron el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a corregir el defecto básico que subyace en la FQ (15). Existen principalmente 2 enfoques de corrección:

A) Un grupo es un enfoque terapéutico basado en las mutaciones del gen CFTR, está en desarrollo clínico y tiene como objetivo identificar moléculas pequeñas capaces de corregir la proteína CFTR anormal (15,16).

B) Por otro lado, existe otras estrategias terapéuticas las cuales se encuentran en desarrollo pre-



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
Mínimo de muestra 60 uL.
Fijación de complemento:
Mínimo de muestra 120 uL.



Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G

tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
fT4
fT3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

clínico, e incluyen la terapia génica para editar el genoma y la terapia de células madre para reparar el epitelio de las vías respiratorias.

C) Fármacos con dianas a canales distintos del CFTR, en crecimiento.

A. Terapias con moduladores CFTR

Un modulador de CFTR es un medicamento o fármaco que se une a un defecto específico en la proteína CFTR, producido por una mutación en el gen. Este modulador no corrige las mutaciones en el gen, sino que ataca los errores que ocurren después de la transcripción, ya sea durante el plegamiento de proteínas, el tráfico hasta la MP o el funcionamiento de CFTR. Los moduladores CFTR se clasifican en cuatro grupos principales: potenciadores, correctores, amplificadores y estabilizadores (15).

Potenciadores

Son aquellos agentes que mejoran la función de apertura del canal CFTR, es decir, potencian su acción. En 2009 Vertex Pharmaceuticals desarrolló VX-770 (Ivacaftor), una molécula pequeña que actúa uniéndose directamente a los dominios transmembrana de la proteína CFTR aumentando su probabilidad de apertura. Se demostró que ivacaftor logra una actividad CFTR equivalente a aproximadamente el 35%-40% de la actividad normal. Esta corrección a nivel molecular se traduce en mejoras clínicas, como: corrección eficaz del FEV1 (volumen espiratorio forzado, el primer segundo), reducción considerable de la concentración de cloruros en el sudor y de la frecuencia de exacerbaciones pulmonares, entre otros indicadores. Actualmente se encuentra aprobado en Estados Unidos, Europa y Canadá para pacientes con FQ ≥ 2 años que presenten al menos una copia de mutaciones específicas de clase III o la mutación de clase IV, R117H. Investigaciones posteriores permitieron que la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) lo aprobara para para pacientes de 1 año o más que tienen una de las siguientes mutaciones de activación: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D; una de las siguientes mutaciones de función residual: A455E, E193K, R117C, A1067T, F1052V,

R347H, D110E, D110H, F1074L, R352Q, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, D1152H, L206W, S94577 E56K o R74W; o una de las siguientes mutaciones de corte y empalme: 711C3A G, 3272-26A G, E831X, 2789C5G A o 3849C10 kb C T; o la mutación de conducción R117H (8, 15, 16). Es un tratamiento de muy alto costo para una terapia de por vida, limitando su acceso en países de bajos ingresos. Actualmente se están evaluando varios potenciadores nuevos en ensayos clínicos, como QBW251 de Novartis (NCT02190604), GLPG1837 de Galápagos (NCT02707562 y NCT02690519) o CTP-656 de Concert Pharmaceuticals (NCT02599-792)(15,16).

Correctores

Se trata de moléculas pequeñas que mejoran el procesamiento intracelular del CFTR mutado, aumentando la expresión de dicha proteína en la superficie celular. Es muy útil en mutaciones de clases II, como F508del en donde hay múltiples defectos que solucionar (plegamiento, actividad y estabilidad) lo que hace del desarrollo de correctores un gran desafío; es por ello que se los utiliza combinados con potenciadores (15,16).

Lumafactor (VX-809 de Vertex Pharmaceuticals) se convirtió en el primer corrector aprobado para uso clínico como tratamiento oral combinado con Ivacaftor (nombre comercial Orkambi). Se cree que VX-809 actúa suprimiendo los defectos de plegamiento de la proteína. Este medicamento fue aprobado en 2015 por la FDA y EMA (Agencia Europea de Medicamentos) para pacientes de 12 años o más que posean dos copias de la mutación F508del y en 2018 la FDA lo extendió a pacientes de 2 años o más. Por otro lado, la eficacia de este medicamento para restaurar la función del CFTR es baja, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevos correctores (15,16).

Otro corrector posteriormente desarrollado por Vertex Pharmaceuticals es Tezacaftor (VX-661), tiene una estructura similar a la del VX-809 pero con propiedades farmacocinéticas optimizadas, es decir se mejoró la tolerabilidad. A principios de 2018, la FDA aprobó la combinación VX-661/VX-770 (nombre comercial Symdeko) para tratar la FQ en personas de 12 años o más que

tienen dos copias de la mutación F508del y para aquellos pacientes que tienen al menos una mutación de función residual, las que se detallan a continuación: A455E, E56K, R74W, A1067T, E193K, R117C, D110E, F1052V, R347H, D110H, F1074L, R352Q, D579G, K1060T, R1070W, D1152H, L206W, S945L, D1270N; o S977L, D1270N; o alguna de las siguientes mutaciones de empalme: 711C3AG, 32-72-26AG, E831X, 2789C5GA o 3849C10kbCT (8, 15). Una de las últimas combinaciones terapéuticas aprobadas por la FDA, a fines de 2019, es la triple terapia Trikafta, en donde se observó un aumento en el porcentaje de FEV₁ ajustado (ppFEV₁) que consta de Symdeco (VX-661/VX770) y otro corrector como Elaxacaftor (VX-445), para pacientes de 12 años o más, homocigotas para la mutación F508del o, con al menos una copia de F508del y otra copia con variante de función mínima (8, 21).

Amplificadores

Son agentes utilizados para tratar la FQ inducida por mutaciones que conducen a una disminución de la síntesis de CFTR (Clase V), ya que los amplificadores son compuestos que potencian la expresión de la proteína mediante el aumento de la cantidad en el RE y en la MP. De esta manera proporcionan sustrato adicional para correctores y potenciadores sobre los que actuar, los que se utilizan en terapia combinada (15, 16).

El compuesto PTI-428 de Proteostasis Therapeutics es el primer amplificador CFTR (en su clase), que mostró un aumento “*in vitro*” en los niveles de proteína, en todos los genotipos. Se cree que podría mejorar potencialmente la esta-

bilidad del ARNm y/o ayudar a los procesos de transcripción o traducción de CFTR. En combinación triple con Orkambi, este producto se encuentra actualmente en evaluación clínica de Fase 1/2 de seguridad y tolerabilidad (15).

Estabilizadores

Son moléculas que reparan la inestabilidad intrínseca de la proteína y aumentan el tiempo de residencia de CFTR en la MP o disminuyen su tasa de degradación en la superficie celular. Este tipo de situaciones se presentan en las mutaciones de clase VI y en las de clase II corregidas (incluida F508del), en donde el CFTR localizado en la superficie celular presenta un tiempo de vida media reducido debido a un aumento en la endocitosis y/o disminución del reciclaje (15).

El estabilizador cavosonstat (N91115) de Nivalis inhibe la S-nitrosoglutatión reductasa (GS-NOR) en las células epiteliales bronquiales, lo que aumenta los niveles de S-nitrosoglutatión intracelular y conduce a la maduración de CFTR y su estabilidad. Actualmente, están en curso estudios de fase 2 de N91115 combinado con Orkambi en pacientes con dos copias de la mutación F508del y también combinado con ivacaftor en pacientes con mutaciones de activación (15, 16).

Podemos resumir el uso de los moduladores aprobados con los distintos genotipos del gen CFTR en la Tabla 1.

MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsiantes ● Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



>> Tabla I: Uso de moduladores de CFTR en FQ

TABLA N°1: USO DE MODULADORES DE CFTR EN FQ			
Moduladores	Fármacos	Genotipos elegibles	Situación en la Argentina
Potenciador	Ivacaftor (Kalydeco)	G551D (al menos 1 copia). Posteriormente para: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, R117H.	Aprobado a partir de los 6 años. Existen diversas opciones de producción nacional (Ivacaftor - Ivadeco - Pulmeran).
Corrector	Lumacaftor Tezacaftor Elexacaftor	En asociación con potenciador.	
Potenciador + Corrector	Orkambi (Ivacaftor / Lumacaftor)	Homocigotas Phe508del.	Aprobada para mayores de 6 años y existen diversas opciones de producción nacional.
	Symdeko (Ivacaftor / Tezacaftor)	Phe508del homocigoto; Phe508del heterocigoto con P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H *, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G y 3849 + 10kbC → T.	Aprobado para mayores de 6 años con una presentación de origen nacional.
	Trikafta (Ivacaftor/Tezacaftor y Elexacaftor)	Phe508del homocigoto y Phe508del heterocigoto con variante de función mínima	Actualmente, se encuentra en desarrollo el estudio de la droga en el grupo de 6 a 11 años.

Tratamiento para mutaciones que generan un codón de terminación prematuro: ELX-02

Cuando está presente una mutación sin sentido en el ARNm, el ribosoma se detiene al alcanzar el codón de terminación, lo que lleva a la producción de una proteína truncada que no cumple correctamente su función. ELX-02 puede inducir la lectura de mutaciones sin sentido a través de su unión a la subunidad pequeña del ribosoma, permitiendo la síntesis de proteínas funcionales de longitud completa, en esencia le dice al ribosoma que omita la señal de parada. Actualmente hay ensayos clínicos de fase 2 para probar en personas con FQ, que poseen al menos una mutación G542X (22, 23).

B. Uso de oligonucleótidos dirigidos al gen CFTR o a nivel del RNA

Estas terapias se basan en la entrega de ADN o ARN, que codifican la proteína CFTR o en la restauración del gen CFTR (edición del genoma) o del ARNm de CFTR (edición del ARNm) (15). Las terapias basadas en ADN conducen a una expresión génica a largo plazo, mientras que las terapias con ARNm conducen a una expresión génica transitoria.

Terapia genómica

Implica la reubicación de las copias ade-

cuadas del gen CFTR en la capa de células epiteliales de las vías respiratorias con el objeto de reemplazar el gen mutado y expresar la proteína CFTR funcional, para esto el ADN que codifica CFTR junto con los componentes reguladores deben administrarse adecuadamente en las vías respiratorias, alcanzar las células diana, ingresar a la célula y traducirse a la proteína CFTR. La ruta inhalada es la forma más fácil de acceder a las zonas anormales específicas.

Aunque la terapia génica es prometedora, debido a que la FQ es una enfermedad monogénica, tiene varias limitaciones, una de ellas es encontrar el modelo de molécula de ADN plasmídico apropiado en términos de potencia clínica, por otro lado, tener en cuenta las características inmunitarias (el moco como barrera natural y respuestas inmunitarias) y células epiteliales que tienen renovación constante y pueden traer problemas en la transferencia de genes y obliga a una administración repetida. Posteriores ensayos han demostrado evidencias de expresión de CFTR, pero no han logrado eficacia clínica (15).

Edición de genes: Tecnología CRISPR (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas e intercaladas regularmente) / Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

La tecnología CRISPR / Cas9 es una adaptación del mecanismo de defensa que usan las bacterias contra ADN extraños (por ejemplo, un virus). En este mecanismo el locus CRISPR bacteriano consta de repeticiones palindrómicas cortas dentro del genoma bacteriano, en las que el ADN extraño se incorpora en múltiples piezas pequeñas. Tras la re-exposición al ADN extraño, el locus CRISPR se transcribe en pequeños ARN-guías (ARNg) que guían o conducen a la endonucleasa Cas9 al sitio específico en el ADN extraño. Se unen por complementariedad de bases ADN-ARN y generan una ruptura de doble cadena, lo que ayuda a proteger la bacteria de complejos de ADN víricos (17). En el contexto de la FQ, las terapias de edición de genes requieren que la nucleasa haga un corte en un sitio específico de la mutación y luego edite "pegando" una plantilla de ADN que codifica la secuencia correcta. Fundamentalmente, las nucleasas Cas pueden realizar cortes especí-

*Celebramos 30 años de historia.
Es sólo el comienzo.*

Con la misma pasión y compromiso,
continuamos trabajando para crear
un futuro mejor.



CREATING A
BETTER FUTURE
Diestro

ficos en el ADN de manera eficiente, pero en la mayoría de los tipos de células, la eficiencia de pegado sigue siendo baja. Es importante destacar que, a pesar de que el enfoque CRISPR se encuentra en sus inicios, presenta resultados potencialmente beneficiosos para la terapia de la FQ (15).

Terapia mediada por oligonucleótidos antisentido (ASO)

Los ASO son oligonucleótidos cortos químicamente modificados que se unen a una secuencia diana a través del apareamiento de bases complementarias y antiparalelas, pudiendo cambiar selectivamente la expresión génica y reparar un ARNm anormal. Desde el punto de vista farmacológico, son formas de medicación atractivas porque son resistentes a las nucleasas y tienen buenas propiedades farmacocinéticas (15). Estas moléculas han surgido como una estrategia terapéutica eficaz, centradas en la alteración de empalme para omitir un exón que encierra una mutación sin sentido o de cambio de marco o alternatively, recuperar el marco de lectura. Por lo que se espera que la isoforma final de los ASO retenga una función mejorada en comparación con la proteína. En este sentido se han visto resultados muy positivos con mutaciones como por ejemplo la c.2657C>G, o la 3849+10kbC T (en el intrón 19) (15,18).

Terapia mediada por ARNm

Mientras que la terapia génica convencional se dirige al núcleo, en la terapia de ARNm, una secuencia correcta de nucleótidos que codifica CFTR se dirige al citoplasma celular. En ambos casos se produce una proteína normal, aunque en este último no es necesario superar la barrera de la membrana nuclear, entre otras ventajas. El ARNm se puede administrar a la célula usando formulaciones de vectores liposomales o poliméricos no virales que se administran a través de varias rutas (intraperitoneal, intravenosa o intratraqueal) (15).

Este tipo de tratamiento tiene el potencial de funcionar en cualquier paciente con FQ, independientemente de la mutación subyacente, pero para ser clínicamente relevante requerirá la expresión de la proteína CFTR de larga duración, des-

pués de la administración de ARNm. Si la proteína CFTR solo se produce durante un corto período de tiempo, se requerirá que con frecuencia se le administre el fármaco al paciente, lo que podría provocar toxicidad por dosis altas del vehículo o por la administración del fármaco que lleva el ARNm de CFTR (15, 20).

C. Fármacos con dianas a canales distintos del CFTR

Inhibidores de canales epiteliales de sodio (ENaC)

El canal CFTR interactúa con otros canales iónicos en la membrana celular, siendo una función importante la inhibición del canal epitelial de sodio ENaC. En la FQ, la hiperactividad de ENaC contribuye a la deshidratación del líquido de la superficie de las vías respiratorias (24). Los inhibidores de ENaC no han demostrado eficacia o han mostrado hiperpotasemia. ENaC presenta un modulador alostérico (SPLUNC1) que en un medio básico se une a las subunidades extracelular de ENaC estimulando su hidrólisis. Utilizando este principio, está en investigación una serie de péptidos como SPX-101 (Spyryx Biosciences) que se unen a ENaC produciendo su internalización desde la membrana plasmática con posterior degradación (25).

Activadores de canales de cloruro

Otra estrategia terapéutica es estimular los canales de cloruro distintos a CFTR (como el canal de cloruro activado por calcio o TMEM16A o anoctamina-1) para compensar la pérdida de función de CFTR (16). Este enfoque ofrece la posibilidad de tratar a todos los pacientes con FQ, como una terapia independiente y en combinación con moduladores de CFTR (25). La eficacia de P2Y₂ R para promover la activación de la secreción de Cl⁻ y la inhibición de la absorción de Na⁺ en las células epiteliales de la FQ identificó a este receptor como una diana terapéutica candidata para mejorar la hidratación de las vías respiratorias en la FQ y, potencialmente, en la bronquitis crónica inducida por el humo del cigarrillo. Una estrategia para lograr este objetivo fue administrar agonistas de P2Y₂ R resistentes a la hidrólisis mediante aerosol en las vías respiratorias de la FQ por ejemplo *denufosol*. El problema que presentaba era la

desensibilización del receptor producida por la administración de concentraciones saturantes de este agonista P2Y₂ R sobre las superficies de las vías respiratorias (26).

ETX001 es un nuevo potenciador de TME-M16A de bajo peso molecular, que en base a estudios se ha observado que mejora la secreción de aniones y fluidos en las células epiteliales de pacientes con FQ y además acelera el aclaramiento mucociliar “*in vivo*” (27).

pH

En el caso de fármacos administrados en pulmón se debería considerar además el pH. Se sabe que el tratamiento de un epitelio afectado por FQ, al tratarse con una solución isoosmótica que contiene bicarbonato es capaz de reducir tanto la viscosidad del líquido superficial, como la reabsorción de agua desde el líquido periciliar (28).

>>> CONCLUSIÓN

El Poder Legislativo de la Nación aprobó el 24 de julio 2020 la ley de cobertura integral de la fibrosis quística y su inclusión en el Programa Médico Obligatorio (PMO) a pesar de las objeciones planteadas por el Ministerio de Salud. La ley reconoce la posibilidad de acceder al certificado de discapacidad y le otorga a los enfermos prioridad en la lista de trasplantes (29). En 2020, se crea el Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística (CAPAFIQ), el cual funciona bajo la órbita del programa de enfermedades poco frecuente (www.apafiq.org) y que tiene como función principal definir protocolos y guías de tratamiento necesarios para los pacientes.

Los costos de estos tratamientos están en debate en nuestro sistema sanitario y existe un consejo asesor que trabaja para unificar los tratamientos. Según el registro nacional de FQ existen 1458 pacientes en seguimiento (CAPAFIQ, 2021)



GLYMS®

Información en tiempo real

Software para laboratorios

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- Gestión de cambios
- Turnero por totem y pantalla
- Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460

email: administración@glyms.com

@glymsoftware

GLYM Software

www.glyms.com.ar

NUEVO SISTEMA TURNERO PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS PACIENTES DENTRO Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

www.sistemadefilas.com



CONSÚLTENOS!

(30). Hasta el momento no existen protocolos unificados para su tratamiento. Finalmente, es necesario profundizar el estudio de todos los canales iónicos en pulmón y su regulación en la búsqueda de terapias para pacientes con Fibrosis Quística y otras patologías pulmonares.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el soporte de Ciencia y Técnica, Universidad Nacional de San Luis (UNSL) (PROICO 2-2318). MFA tiene una beca Estímulo en Investigación, PROICO 2-2318, UNSL, Resolución CS 88-21.

>>> REFERENCIAS

1. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA*. 2017;30(5):23-27. doi:10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92
2. Pereyro S (coordinadora del RENAFQ). Conferencia: Registro de Fibrosis quística. 8º Congreso Argentino de Neumonología. 2018 Available from: <https://es.slideshare.net/mogal/pereyro-fibrosis-quistica>
3. Rentería F, Castaños C, Pereyro S, et al. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):s17-s35. doi:10.5546/aap.2021.s17
4. Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019; 31: 6-8. doi:10.1016/j.prrv.2019.02.004
5. Varas SM, Pérez Chaca MV, Gómez NN. Transportadores de iones en pulmón. Uso como dianas terapéuticas [Ion transporters in the lungs. Use as therapeutic targets]. *Medicina (BAires)*. 2019;79(4):303-314.
6. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):36-42. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.04.012.
7. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-1065. doi:10.1126/science.2772657
8. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245(4922):1073-1080. doi:10.1126/science.2570460.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
10. Teper A, Smithuis F, Rodríguez V, et al. Comparison between two newborn screening strategies for cystic fibrosis in Argentina: IRT/IRT versus IRT/PAP. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):113-119. doi:10.1002/ppul.25130
11. Alexander S, Alshafi K, Al-Yaghchi C, Anderson AK, BalfourLynn I, Bentley S, et al. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 8th edition. 2020. Available from: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>
12. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [published correction appears in *J Pediatr*. 2017 May;184:243]. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C34-A3, 2009
14. Sarah Heap, Paul Griffiths, Stuart Elborn et al. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK, 2nd Version. 2014. Royal college of pediatrics and child health
15. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, et al. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. *Front. Pharmacol*. 2019; 10:121. doi:10.3389/fphar.2019.00121
16. Fajac I, & De Boeck, K. New horizons for cystic fibrosis treatment, *Pharmacology & Therapeutics*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.009>
17. Alapati D. and Morrise E.E. Gene editing and genetic lung disease: basic research meets therapeutic application. *AJRCMB*. 2016 <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0301PS>
18. Michaels WE, Bridges RJ and Hastings ML. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells. *Nucleic Acids Research*. 2020; 7454-7467 Vol. 48, No. 13 doi:10.1093/nar/gkaa490
19. Drevineka P, Presslerb T, Cipollic M, et al. Antisense oligonucleotide eluforsen is safe and improves respiratory symptoms in F508DEL cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 19. 2020; 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.014>
20. Da Silva Sanchez A, Paunovska K, Cristian A, et al. Treating cystic fibrosis with mRNA and CRISPR. *Human Gene Therapy*. DOI:10.1089/hum.2020.137
21. U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/news-events/press->

announcements//la-fda-aprueba-una-nueva-terapia-avanzada-para-la-fibrosis-quística

22. Kerem E. ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation related genetic disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. DOI: 10.1080/13543784.2020.1828862

23. Cystic Fibrosis News Today:

<https://cysticfibrosisnewstoday.com/2020/08/06/investigational-cf-therapy-elx-02-designated-orphan-drug-fda>

24. Shei R-J, Peabody JE, Kaza N, Rowe SM. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.09.007>

25- Hanrahan JW, Sato Y, Carlile GW, Jansen G, Young JC, Thomas DY. Cystic Fibrosis: Proteostatic correctors of CFTR trafficking and alternative therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(8):711-724. doi:10.1080/14728222.2019.1628948

doi:10.1080/14728222.2019.1628948

26- Lazarowski ER, Boucher RC. Purinergic receptors in airway hydration. *Biochem Pharmacol*. 2021;187:114387. doi:10.1016/j.bcp.2020.114387

27. Danahay HL, Lilley S, Fox R et al. TMEM16A Potentiation: A Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2020). DOI:10.1164/rccm.201908-16410c

28-Ferrera L, Capurro V, Delpiano L, Gianotti A, Moran O. The

Application of Bicarbonate Recovers the Chemical-Physical Properties of Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis Epithelia Models. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):278. Published 2021 Mar 29. doi:10.3390/biology10040278

29. Kotsias BA. Datos y novedades: A propósito de la ley para el tratamiento integral de la fibrosis quística. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 578-579.

30- <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-puso-en-funciones-el-consejo-asesor-para-el-abordaje-de-la-fibrosis-quística>

LINKS DE CONSULTA RECOMENDADOS:

Buscador de ensayos clínicos:

<https://www.cff.org/Trials/Finder>

Tratamientos aprobados:

<https://cysticfibrosisnewstoday.com/approved-treatments-for-cystic-fibrosis/>

Tratamientos experimentales:

<https://cysticfibrosisnewstoday.com/experimental-treatments-for-cystic-fibrosis/>

El seguimiento de tus pacientes en una única plataforma

Resultados de calidad en tu laboratorio

Nuevo reactivo para **cuantificar anticuerpos IgG anti-RBD**



No reemplaza a los otros reactivos anti-SARS-COV-2 IgG/IgM, forman en conjunto una **solución integral**



Listo para usar con calibradores y QC incluidos



Presentación de 100 test



Sólo 10 µl de muestra suero/plasma



Alta sensibilidad y especificidad



Desempeño comprobado por instituciones de referencia en el mundo



GEMATEC
equipamiento para medicina

Int. Ávalos 3651 | (1605) | Munro, Buenos Aires, República Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar

