

## Función del CFTR: más allá de la fibrosis quística

XAVIER MOLERO RICHARD

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

“Cuidado con que al besar al pequeño en la frente nos deje un gusto salado. Está maldito y morirá pronto.” Este antiguo aforismo celta hace referencia al pronóstico letal de un niño con fibrosis quística, enfermedad frecuente en esta población europea. La fibrosis quística se manifestaba, en su forma más grave, con insuficiencia pancreática e insuficiencia respiratoria progresiva que solía llevar a la muerte del individuo en la infancia. Hoy en día, un porcentaje cada vez mayor de individuos llega a la edad adulta, pero la expectativa de vida sigue siendo corta. Otros órganos que pueden estar afectados son el hígado, el tubo digestivo, la piel, las glándulas salivales y los conductos deferentes. El origen de estos problemas radica en la mínima o nula función del regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [CFTR]) en las membranas celulares. CFTR es una proteína de estructura compleja cuyo protagonismo celular no está definido en su totalidad. Actualmente, se tiene la creciente conciencia de que disfunciones de CFTR de menor grado pueden asociarse a un número de enfermedades mayor del anteriormente reconocido.

### Puntos clave

CFTR es una proteína de membrana cuya función es clave para controlar la secreción de sodio, cloro, agua y bicarbonato. CFTR controla también la función de otros canales iónicos.

Mutaciones en el gen *CFTR* pueden afectar a la función global de la proteína CFTR o afectar, preferentemente, a la secreción de cloro, bicarbonato o a la interrelación con otros canales.

La fibrosis quística clásica suele ocurrir cuando los 2 alelos que forman el gen *CFTR* están mutados.

Mutaciones monoalélicas pueden comportar disfunciones cuantificables de CFTR y asociarse a una enfermedad específica.

La función CFTR puede estar alterada por factores externos y asociarse a enfermedad en ausencia de mutaciones del gen.

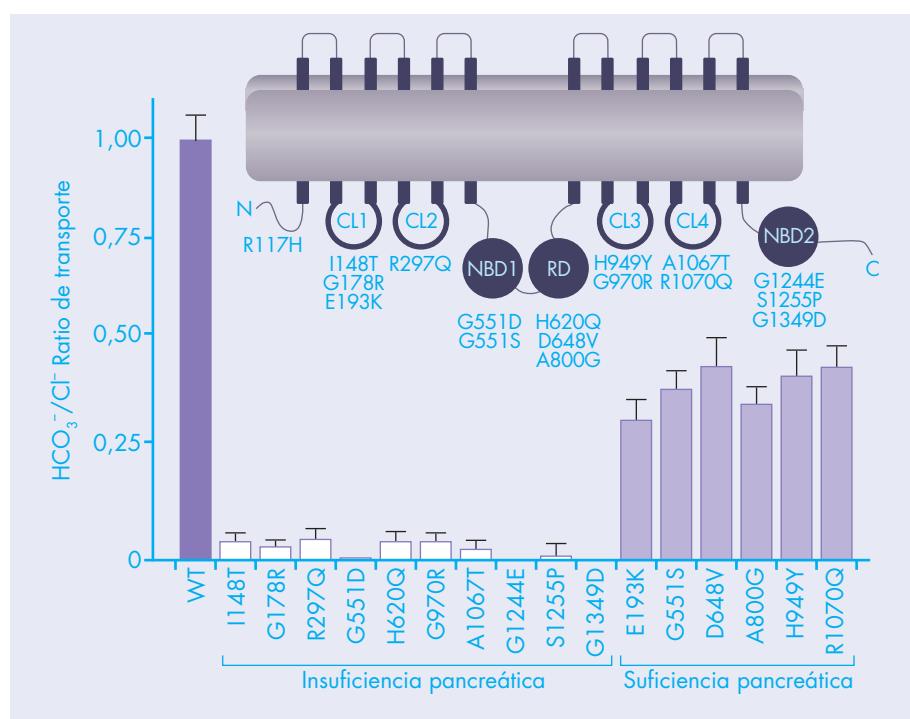
### Función (o funciones) de CFTR

La función mejor caracterizada de CFTR es la formación de un canal de cloro estimulado por adenosinmonofosfato (AMP) cíclico. Con ello, CFTR controla el flujo de cloro y también el de sodio y agua. Además, CFTR controla la función de otros canales importantes en la secreción celular<sup>1</sup>. Por ejemplo, la función de CFTR en el páncreas es esencial para conseguir una secreción altamente concentrada en bicarbonato. CFTR está a su vez sujeto al control de otros canales iónicos<sup>2</sup>. El fallo de la función (en intensidad y calidad) de CFTR da lugar a manifestaciones clínicas heterogéneas de muy diversa gravedad y pronóstico. Tanto es así que se ha tenido que consensuar una terminología común para redefinir la enfermedad fibrosis quística y clasificarla en “fibrosis quística clásica” y “fibrosis quística atípica”<sup>3</sup>.

La fibrosis quística clásica suele ocurrir cuando los 2 alelos que forman el gen *CFTR* están mutados. Este gen se identificó en 1989 y comprende 27 exones (regiones codificantes de proteína). Se han descrito más de 1.300 mutaciones que pueden causar fibrosis quística<sup>4</sup>. Ciertas mutaciones afectan a la función de toda la proteína, y otras sólo a la función del canal de cloro, total o parcialmente. Otras mutaciones afectan más a la función de secreción de bicarbonato<sup>5</sup> (figura 1) o a la función reguladora de otros canales. En este sentido, la mutación C551S afecta, de forma casi exclusiva, al intercambio cloro-bicarbonato, mientras que la actividad del canal de cloro es normal. Los pacientes homocigotos para C551S desarrollan una fibrosis quística grave<sup>5</sup>. Dado que las funciones de CFTR no están del todo caracterizadas, tampoco se conoce con precisión las consecuencias de todas las posibles mutaciones del gen *CFTR* o de genes con capacidad de regular la función de CFTR. El mal funcionamiento de las acciones en las que interviene CFTR puede tener una importancia relativamente distinta en los diferentes órganos afectados. En particular, una incapacidad de conseguir una secreción concentrada de bicarbonato (hasta 140 mmol/l) se notará de forma casi exclusiva en el páncreas.

### El problema de la elevada prevalencia de mutaciones del *CFTR* en la población general: el caso deltaF508.

Las mutaciones en el gen *CFTR* que lleven al desarrollo de una fibrosis quística grave deberían eliminarse de la pobla-



**Figura 1.** Ratio de transporte  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  según las variantes génicas de CFTR.  
Tomada de Choi et al<sup>5</sup>.

ción por simple selección genética, ya que los individuos afectados mueren jóvenes y sin descendencia. Sin embargo, la prevalencia de mutaciones en la población general en Europa se sitúa entre el 2 y el 4%<sup>6,7</sup>, y puede superar el 6% en algunas áreas geográficas<sup>8</sup>.

En la mutación conocida como deltaF508, la proteína CFTR se sintetiza de forma defectuosa y se degrada antes de llegar a la membrana. Una persona con un solo alelo mutado deltaF508 puede llevar una vida normal, pero si el otro alelo tiene también una mutación que afecta a la función de CFTR, la fibrosis quística se manifiesta de forma inexorable. Una forma grave de la enfermedad se produce cuando los 2 alelos son portadores de la mutación deltaF508.

DeltaF508 representa del 70 al 85% de las mutaciones en pacientes con fibrosis quística clásica en Dinamarca, Países Bajos, Reino Unido e Irlanda, mientras que no alcanza el 30% en Turquía, Algeria o Túnez, y está prácticamente ausente en otros grupos de población<sup>9</sup>. En España, oscila entre el 87% en familias vascas y el 56% en población adulta mixta en Barcelona<sup>10,11</sup>. Parece que esta mutación ya estaba presente en el hombre moderno hace unos 30.000 o 50.000 años, cuando desde Asia Menor ya habían iniciado su penetración en Europa (entonces territorio del hombre de Neandertal)<sup>12</sup>. Pero ¿cómo es posible que una mutación tan letal nos haya acompañado durante tanto tiempo y que aún sea tan prevalente en algunas poblaciones? La respuesta se ha buscado en la selección genética favorable de heterocigotos. En concreto, los individuos heterocigotos serían más resistentes a infecciones gastrointestinales, y a 2 en particular: cólera (y gérmenes afines) y fiebre tifoidea.

*Vibrio cholerae* genera una toxina que acaba estimulando la función del CFTR en la mucosa intestinal, lo que se traduce en una secreción masiva de agua y electrolitos. Los individuos heterocigotos para deltaF508 segregarían justamente la mi-

tad menos de agua y tendrían más probabilidades de sobrevivir a una epidemia<sup>13</sup>. En el pasado, la fiebre tifoidea podía matar al 15% de los pacientes infectados. *Salmonella typhi* utiliza CFTR como receptor para adherirse a los enterocitos antes de invadir el organismo. Un individuo con una mutación deltaF508 tiene un número reducido de CFTR en sus células y menos posibilidades de ser invadido<sup>14</sup>.

En climas húmedos y fríos (norte de Europa), las infecciones gastrointestinales eran frecuentes y causaban muchas víctimas, pero las personas heterocigotas para deltaF508 tendrían más probabilidades de sobrevivir. Sin embargo, en climas más cálidos la selección genética jugaría en su contra. En las glándulas sudoríparas del hombre, CFTR ayuda a diluir el sudor y a conservar sodio y cloro. Por eso, el hombre puede correr maratones y el caballo no. En sujetos heterocigotos para deltaF508 existe una discreta, pero significativa, pérdida de iones en el sudor<sup>15</sup>. En climas de calor constante, la posible ven-

taja antidiarréica aportada por la mutación deltaF508 podría perderse ante una sudoración profusa rica en electrolitos.

Pues bien, desde el punto de vista epidemiológico, la elevada frecuencia de portadores de mutaciones del gen *CFTR* en la población caucásica ha complicado la identificación de posibles enfermedades asociadas. Pero, si tan importante es la proteína CFTR, y hemos visto que mutaciones en un solo cromosoma pueden disminuir su función de forma parcial, ¿cómo es que esta eventualidad no se traduce en la aparición de enfermedades específicas al margen de la fibrosis quística clásica? ¿Y no pueden producirse disfunciones de CFTR sin que existan mutaciones en el gen? Es decir, ¿no es razonable pensar que existan condiciones farmacológicas, ambientales, tóxicas (alcohol-tabaco) o patológicas (inflamación-infección) que alteren la función CFTR de forma temporal, progresiva o permanente? Siempre hemos relacionado la disfunción de CFTR con la enfermedad de base genética "fibrosis quística", pero quizás deberíamos también pensar que una función inadecuada de CFTR puede estar en el origen de situaciones patológicas específicas no tan catastróficas.

## Patología en personas con un solo alelo del gen *CFTR* mutado

Poco a poco se ha ido aceptando que las personas con un grado de disfunción de CFTR secundario a mutaciones leves o monoalélicas están en riesgo de desarrollar enfermedades de órganos concretos. No se trata de personas con fibrosis quística clásica, porque no cumplen con el fenotipo característico, no tienen una prueba del sudor patológico y son heterocig-

tas o no tienen mutaciones graves en 1 de los 2 cromosomas. A menudo, su enfermedad se limita a un solo órgano de los afectados por fibrosis quística y los síntomas suelen manifestarse a partir de los 10 años. Su expectativa de vida es muy superior a la de la fibrosis quística clásica. Estamos hablando de agenesia bilateral del conducto deferente, bronquiectasias diseminadas y pancreatitis idiopática. También es posible que pertenezcan a este grupo algunos pacientes con cirrosis biliar, sinusitis crónica, poliposis nasal, asma o alcalosis hipoclorémica. Se piensa que estas entidades son formas *minor* de fibrosis quística que presentan unas manifestaciones clínicas de intensidad variable (fibrosis quística atípica)<sup>16</sup>, y hay quien les ha dado el nombre de *CFTRopatías*<sup>17</sup>.

Con las herramientas y definiciones actuales podemos tener dificultades para establecer un diagnóstico preciso y diferenciar entre fibrosis quística clásica, fibrosis quística atípica y enfermedades relacionadas con disfunción de CFTR. La European Diagnostic Working Group<sup>3</sup> considera que la fibrosis quística clásica presenta una o más características fenotípicas y una concentración de cloro en el sudor superior a 60 mmol/l. Los pacientes con fibrosis quística atípica tendrían, al menos, un órgano afectado y un test del sudor normal (cloro inferior a 30 mmol/l) o indeterminado (entre 30 y 60 mmol/l). Para establecer el diagnóstico de fibrosis quística atípica se necesita demostrar la presencia de una mutación causante de enfermedad en cada uno de los alelos o un resultado patológico en la medición de la diferencia de potencial nasal transmembrana (DPN).

Se han comercializado métodos de cribado que estudian la presencia de mutaciones del gen *CFTR* causantes del 70 al 80% de los casos de fibrosis quística clásica. Sin embargo, para identificar mutaciones relacionadas con fibrosis quística atípica o con otras enfermedades afines se necesitaría secuenciar todas las regiones codificantes (y probablemente todo el gen).

Estamos en tierra de nadie y buscamos pistas. En pacientes con síntomas a los que se les ha realizado un test del sudor, cuyo resultado ha sido indeterminado (entre 30 y 60 mmol/l), se halla una alta frecuencia de mutaciones "conocidas" de CFTR próxima al 40%<sup>18</sup>, lo cual vuelve a indicar que pacientes heterocigotos pueden tener anomalías de la función de CFTR. Por otro lado, en pacientes adultos con bronquiectasias diseminadas, la presencia de mutaciones en el gen *CFTR* es anormalmente alta<sup>19,20</sup>. En concreto, deltaF508 puede estar presente en el 12% de los pacientes y R75Q en el 14%. En un estudio español, se hallaron mutaciones del gen *CFTR* en el 36% de los pacientes adultos con bronquiectasias de etiología desconocida<sup>21</sup>.

Hoy ya disponemos de numerosos estudios que indican que los pacientes con pancreatitis crónica idiopática presentan un porcentaje de mutaciones en el gen *CFTR* superior a la población normal<sup>22-27</sup>. Muchas de las mutaciones halladas no habían sido reconocidas como importantes en la fibrosis quística. En la mayoría de los casos, sólo se halla un alelo mutado<sup>22-24,27</sup>. Además, en individuos con páncreas divisum que presentan brotes de pancreatitis aguda, la incidencia de mutaciones de CFTR es muy superior a la hallada en la población normal<sup>22</sup>. Finalmente, entre el 70 y el 90% de pacientes con agenesia bilateral del conducto deferente sin fibrosis quística presenta, al menos, un alelo de CFTR mutado<sup>16,28</sup>.

## Estudios basados en el análisis de la función de CFTR

Sabemos que todas las mutaciones graves comportan una reducción muy importante en la función de CFTR, pero ¿cómo podemos saber si otras mutaciones se asocian también a una disfunción de la proteína? ¿Y cómo podemos identificar situaciones en las que esta función esté alterada en ausencia de mutaciones del gen?

Hoy todavía no disponemos de una prueba de función de CFTR estandarizada y plenamente satisfactoria (sensible y específica). La prueba del sudor identifica disfunciones graves en lo que respecta a la función del canal de cloro, pero no grados de disfunción menor, o disfunciones de CFTR distintas al canal de cloro. La búsqueda de una prueba de función más sensible ha llevado al desarrollo del estudio de la DPN. Esta prueba consiste en la colocación de electrodos que miden la diferencia de potencial del epitelio nasal. En condiciones basales, los pacientes con fibrosis quística clásica tienen DPN elevadas y respuestas patológicas a la infusión de amilorida, suero sin cloro o isoproterenol<sup>29</sup>. La DPN evalúa, de forma más sensible, la función del canal de cloro (y sodio), independientemente del número y tipo de mutaciones que tenga el gen *CFTR*. Es muy útil para analizar la afectación del epitelio bronquial, pero no ofrece información sobre la función de secreción de bicarbonato.

A pesar de estas limitaciones, el estudio de la función del CFTR nos ha ofrecido datos interesantes y algunas sorpresas. En general, se ha comprobado que en las enfermedades en las que se identifican mutaciones con una frecuencia mayor de lo normal (bronquiectasias, pancreatitis, agenesia del conducto deferente), pero que no cumplen los criterios de fibrosis quística, el resultado promedio de la DPN se sitúa entre la población normal y la fibrosis quística clásica<sup>25,30</sup>. Además, se han descrito pacientes con enfermedad en más de un órgano con DPN patológica y sin mutaciones demostrables en el gen *CFTR*. En una serie seleccionada, hasta el 40% de los pacientes con fibrosis quística atípica tenía valores anormales del test del sudor y de la DPN, pero no se identificaron mutaciones en el gen *CFTR* ni después de secuenciar los 27 exones<sup>31</sup>. Se han realizado estudios de función de CFTR mediante DPN en enfermedad bronquial, pancreática o de fertilidad, sin atender a la presencia o no de mutaciones en el gen. Así, se ha observado que pacientes con páncreas divisum y pancreatitis recurrente tienen una DPN intermedia entre pacientes con fibrosis quística clásica y personas normales<sup>32</sup>. También se ha comprobado que, en sujetos fumadores sin mutaciones en el gen, la DPN es claramente patológica, lo que traduce una disfunción de CFTR en fumadores<sup>33</sup>. ¿Será por eso que los individuos fumadores tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis crónica?

## Y además...

Se ha descrito la presencia de CFTR en macrófagos, neutrófilos, linfocitos y eritrocitos. Las consecuencias de una disfunción del CFTR en estas células no se conocen bien.

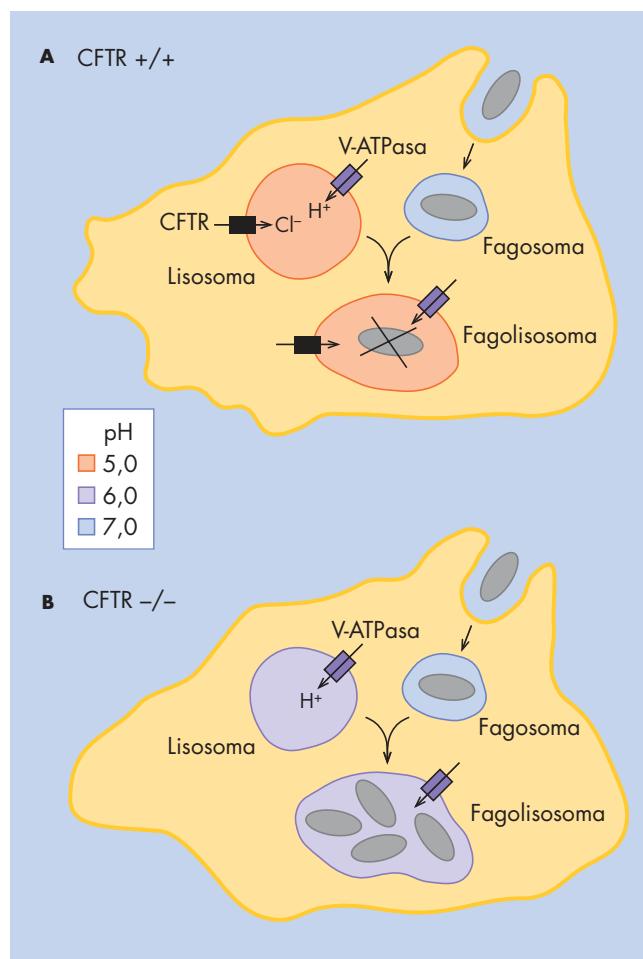


Figura 2. Efecto de la pérdida de función de CFTR sobre la formación de fagolisosomas.

CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; V-ATPasa: complejo V-adenosin trifosfata.

La inflamación neutrofílica del tracto respiratorio es un aspecto característico de la enfermedad pulmonar asociada a fibrosis quística, cuya fisiopatología no se conoce bien. En macrófagos y neutrófilos, CFTR está presente en las membranas de organelas citoplasmáticas y participa en la acidificación de los fagolisosomas, paso importante para la eliminación de bacterias o detritos celulares<sup>34,35</sup>. En macrófagos con CFTR disfuncionante no se conseguiría una acidificación apropiada y no se eliminarían las bacterias fagocitadas (fig. 2). Estos estudios proponen una base molecular para explicar una mala respuesta de las células fagocíticas con CFTR disfuncionante frente a la colonización bacteriana del árbol bronquial (ya de por sí favorecida por la alteración en la composición del moco) y frente a la reparación de tejidos lesionados. Además, se está lanzando una señal de alerta sobre los fármacos que están en desarrollo y que buscan un efecto antidiarreico mediante la inhibición de la función CFTR. Inhibir CFTR puede suponer reducir la efectividad fagocítica en las bacterias. Se cree que la disfunción de CFTR en eritrocitos podría contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar por un mecanismo ligado al déficit de liberación de óxido nítrico<sup>36</sup>.

Un CFTR disfuncionante puede asociarse a enfermedades autoinmunitarias como colangitis esclerosante primaria<sup>37</sup>,

pero los trabajos iniciales no han sido corroborados por otros grupos independientes. Una expresión deficiente de CFTR en el sistema neuroendocrino de ratones comporta disfunciones en el control del inicio de la pubertad<sup>38</sup>.

La investigación sobre las implicaciones de CFTR en diversos estados patológicos no se ha detenido. Es posible que CFTR participe en el desarrollo embrionario y en la reparación de tejidos lesionados. Deberemos evaluar los nuevos conceptos que irán apareciendo y decidir su integración en nuestra práctica clínica. No deja de ser irónico que hace unos años consideráramos que la pancreatitis aguda era una rareza en pacientes con fibrosis quística, mientras que hoy aceptamos que la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica fibrosante y la insuficiencia pancreática grave forman parte del espectro de manifestaciones asociadas a disfunción de CFTR.

## Bibliografía

[www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante   ●● Muy importante

### Epidemiología

- Li C, Naren AP. Macromolecular complexes of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its interacting partners. *Pharmacol Ther.* 2005;108:208-23.
- Wang Y, Soyombo AA, Shcheynikov N, Zeng W, Dorwart M, Marino CR, et al. Slc26a6 regulates CFTR activity in vivo to determine pancreatic duct HCO3- secretion: relevance to cystic fibrosis. *EMBO J.* 2006;25:5049-57.
- De Boeck K, Wilshanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627-35.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponible en: [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app)
- Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO3- transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature.* 2001;410:94-7.
- De Vries HG, Collee JM, De Walle HE, Van Veldhuizen MH, Smit Sibinga CT, Scheffer H, et al. Prevalence of delta F508 cystic fibrosis carriers in The Netherlands: logistic regression on sex, age, region of residence and number of offspring. *Hum Genet.* 1997;99:74-9.
- Witt DR, Schaefer C, Hallam P, Wi S, Blumberg B, Fishbach A, et al. Cystic fibrosis heterozygote screening in 5,161 pregnant women. *Am J Hum Genet.* 1996;58:823-35.
- Daigneault J, Aubin G, Simard F, De Brackeleer M. Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canadá). *Clin Genet.* 1991;40:298-303.
- Bobadilla JL, Maciel M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002;19:575-606.
- Casals T, Vazquez C, Lazaro C, Girbau E, Gimenez FJ, Estivill X. Cystic fibrosis in the Basque country: high frequency of mutation delta F508 in patients of Basque origin. *Am J Hum Genet.* 1992;50:404-10.
- Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut.* 2001;48:70-4.
- Morral N, Bertranpetti J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Gimenez J, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. *Nat Genet.* 1994;7:169-75.
- Gabriel SE, Briggman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science.* 1994;266:107-9.
- Pier GB, Grout M, Zaidi T, Meluleni G, Mueschenborn SS, Banting G, et al. *Salmonella* typhi uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature.* 1998;393:79-82.
- Farrell PM, Kosik RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1996;97:524-8.
- Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:S144-S6.
- Noone PG, Knowles MR. 'CFTR-opathies': disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res.* 2001;2:328-32.
- Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest.* 2000;118:1591-7.

19. Girodon E, Cazeneuve C, Lebargy F, Chinet T, Costes B, Ghanem N, et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Eur J Hum Genet.* 1997;5:149-55.
20. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, Jacobs SS, Ruoss SJ. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest.* 2006;130:937-8.
21. Casals T, De-Gracia J, Gallego M, Dorca J, Rodriguez-Sancho B, Ramos MD, et al. Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? *Clin Genet.* 2004;65:490-5.
22. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, Fogel E, Lehman GA. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1358-63.
23. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:653-8.
24. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:645-52.
25. Bishop MD, Freedman SD, Zielienski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet.* 2005;118:372-81.
26. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dworniczak B, Horst J, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut.* 2005;54:1456-60.
27. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1 and SINK1 mutations in 381 patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33:221-7.
28. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielienski J, Tullis E, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:787-94.
29. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gen Ther.* 1993;6:445-55.
30. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bibi H, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17:1208-15.
31. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med.* 2002;347:401-7.
32. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, Weed D, Shea J, Chuttani R, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1557-62.
33. Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, Liao J, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1139-44.
34. Di A, Brown ME, Deriy LV, Li C, Szeto FL, Chen Y, et al. CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nat Cell Biol.* 2006;8:933-44.
35. Painter RG, Valentine VG, Lanson NA Jr, Leidal K, Zhang Q, Lombard G, et al. CFTR expression in human neutrophils and the phagolysosomal chlorination defect in cystic fibrosis. *Biochemistry.* 2006;45:10260-9.
36. Liang G, Stephenson AH, Lonigro AJ, Sprague RS. Erythrocytes of humans with cystic fibrosis fail to stimulate nitric oxide synthesis in isolated rabbit lungs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H1580 -H5.
37. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, Chopra S, Regan MM, Malmberg E, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet.* 2003;113:286-92.
38. Jin R, Hodges CA, Drumm ML, Palmert MR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulates the timing of puberty in mice. *J Med Genet.* 2006;43:e29.

## Bibliografía recomendada

Li C, Naren AP. Macromolecular complexes of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its interacting partners. *Pharmacol Ther.* 2005;108:208-23.

Buena revisión que hace hincapié en los mecanismos moleculares de activación de la proteína CFTR y de su relación con otras proteínas celulares (canales, receptores, transportadores, proteínas plasmáticas de intercomunicación, citoesqueleto, etc.) formando complejos macromoleculares funcionantes. La revisión es necesariamente incompleta por la imposibilidad de analizar todas las posibles interacciones de CFTR y porque no recoge la información publicada desde 2005. De todas formas, es un artículo de lectura recomendable para introducirse en el mundo molecular de CFTR y el complejo problema de sus interacciones proteicas.

Choi JV, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO3- transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature.* 2001;410:94-7.

Carta en Nature que ilustra la afectación funcional diferencial de CFTR. Se analiza el efecto en la secreción de cloro y bicarbonato de un panel de mutaciones en el gen CFTR. Unas mutaciones afectan predominantemente a la secreción de cloro mediada por CFTR, mientras que otras afectan a la secreción de bicarbonato. Las mutaciones que se asocian comúnmente a insuficiencia pancreática no permiten el transporte de bicarbonato, mientras que las que se asocian a un páncreas funcionante mantienen un cierto grado de transporte de bicarbonato.

Wang Y, Soyombo AA, Shcheynikov N, Zeng W, Dorwart M, Marino CR, et al. Slc26a6 regulates CFTR activity in vivo to determine pancreatic duct HCO3- secretion: relevance to cystic fibrosis. *EMBO J.* 2006;25:5049-57.

Interesante trabajo que demuestra cómo la disfunción o ausencia de un transportador (Slc26a6) puede afectar, de forma considerable, la función de secreción de bicarbonato mediada por CFTR sin que la propia proteína CFTR se encuentre alterada en sí misma. La lectura de este artículo es interesante

complementarla con la lectura de un comentario previo aparecido en *Nature Cell Biology* sobre la estrecha relación entre CFTR y los transportadores Slc26 con respecto a la secreción de bicarbonato (Gray M. Bicarbonate secretion: it takes two to tango. *Nat Cell Biol.* 2004;6:292-4).

Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, Liao J, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1139-44.

Este es un estudio realizado en una población seleccionada de 9 pacientes (varones en estudio por infertilidad) que tienen un test del sudor normal y en los que no se identifican mutaciones del gen CFTR, pero que tienen un DPN patológico en comparación con controles sanos. Este estudio debe confirmarse en una población no seleccionada y con un mayor número de individuos, pero indica que ciertas condiciones tóxicas o medicamentosas pueden conducir a un estado funcional semejante al de la fibrosis quística en ausencia de mutaciones en el gen. El estudio plantea nuevas preguntas como, por ejemplo, si este estado de disfunción semejante a la fibrosis quística es transitorio o irreversible, o si otros órganos del individuo (como el páncreas) pueden verse afectados.

Di A, Brown ME, Deriy LV, Li C, Szeto FL, Chen Y, et al. CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nat Cell Biol.* 2006;8:933-44.

Swanson J. CFTR: helping to acidify macrophage lysosomes. *Nat Cell Biol.* 2006;8:908-9.

Painter RG, Valentine VG, Lanson NA Jr, Leidal K, Zhang Q, Lombard G, et al. CFTR expression in human neutrophils and the phagolysosomal chlorination defect in cystic fibrosis. *Biochemistry.* 2006;45:10260-9.

Dos trabajos publicados próximos en el tiempo y complementarios entre sí y un comentario editorial indican que CFTR ejerce su función en la membrana de organelas citoplasmáticas de células fagocíticas donde interviene en la acidificación de los fagolisomas durante el proceso de eliminación de las bacterias capturadas. Si CFTR no funciona bien, las bacterias no se eliminan y llegan a proliferar en estas organelas intracelulares. Con esta información se añade un eslabón más a la cadena de sucesos que facilitarían la perpetuación de infecciones bronquiales.