

ANÁLISE DOS MECANISMOS MOLECULARES DA FIBROSE CÍSTICA: IMPACTOS DA MUTAÇÃO DO GENE CFTR NA PATOGENESE E POTENCIAIS TERAPIAS INOVADORAS

ANALYSIS OF THE MOLECULAR MECHANISMS OF CYSTIC FIBROSIS: IMPACTS OF THE CFTR GENE MUTATION ON PATHOGENESIS AND POTENTIAL INNOVATIVE THERAPIES

Mariana Lourdes dos Santos Ramos¹
Alessandra Borges Sanches de Oliveira²

RESUMO: **Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta principalmente os pulmões e o pâncreas, ocasionando complicações respiratórias e digestivas graves. A causa da doença está relacionada a mutações no gene CFTR, que codifica uma proteína responsável por regular o transporte de íons cloreto nas células epiteliais. Quando essa proteína apresenta disfunção, ocorre o desequilíbrio iônico e hídrico nas superfícies mucosas, levando ao acúmulo de secreções espessas, uma característica típica da doença. Estudos recentes buscam alternativas terapêuticas inovadoras para corrigir os defeitos moleculares da CFTR. Entre essas abordagens, destacam-se os moduladores que restauram a função da proteína e a terapia gênica, que visa corrigir a mutação no DNA. Uma compreensão detalhada dos mecanismos moleculares envolvidos na FC é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam alterar o curso da doença. A metodologia deste estudo foi estruturada com base em três etapas principais: seleção de fontes, análise crítica do conteúdo e síntese das informações para responder aos objetivos propostos. Essa abordagem permitiu reunir e interpretar os dados mais relevantes sobre as mutações no gene CFTR e as alternativas terapêuticas emergentes, contribuindo para uma visão aprofundada e atualizada da fibrose cística.

6703

Palavras-chave: Fibrose cística. Doença genética. CFTR. Mutações. Terapias inovadoras.

ABSTRACT: Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease that primarily affects the lungs and pancreas, leading to severe respiratory and digestive complications. The cause of the disease is linked to mutations in the CFTR gene, which encodes a protein responsible for regulating chloride ion transport in epithelial cells. When this protein is dysfunctional, an ionic and fluid imbalance occurs on mucosal surfaces, resulting in the accumulation of thick secretions—a hallmark of the disease. Recent studies have sought innovative therapeutic alternatives to correct the molecular defects of CFTR. Among these approaches, modulators that restore protein function and gene therapy aimed at correcting the DNA mutation stand out. A detailed understanding of the molecular mechanisms involved in CF is essential for the development of new therapeutic strategies that can alter the course of the disease. The methodology of this study was structured based on three main steps: source selection, critical content analysis, and synthesis of information to address the proposed objectives. This approach enabled the collection and interpretation of the most relevant data on CFTR gene mutations and emerging therapeutic alternatives, contributing to a comprehensive and up-to-date view of cystic fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis. Genetic disease. CFTR. Mutations. Innovative therapies.

¹ Discente, Faculdade de Ilhéus (CESUPI)/ Madre Thaís.

² Professora Orientadora, Faculdade de Ilhéus (CESUPI)/ Madre Thaís. Especialista – Biomédica.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta principalmente os pulmões, o pâncreas e outros órgãos, resultando em graves complicações respiratórias e digestivas. A patogênese da doença está intimamente associada a mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), responsável por codificar uma proteína que atua como um canal de íons cloreto nas membranas das células epiteliais. A disfunção desta proteína compromete o equilíbrio iônico e hídrico nas superfícies mucosas, levando ao acúmulo de secreções espessas e viscosas, característica marcante da fibrose cística (Boucher, 2007).

Estudos recentes têm explorado intervenções terapêuticas inovadoras que visam corrigir diretamente os defeitos moleculares da CFTR, seja por meio de moduladores que restauram a funcionalidade da proteína ou pela terapia gênica que busca corrigir a mutação no DNA. Nesse contexto, é imprescindível uma análise detalhada dos mecanismos moleculares subjacentes à fibrose cística, com o objetivo de identificar novas abordagens terapêuticas que possam modificar o curso da doença.

Entender as múltiplas formas de disfunção da CFTR é crucial para o desenvolvimento de terapias personalizadas e mais eficazes no tratamento da fibrose cística (Cutting e Castellani, 2015).

6704

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fibrose cística: definição e aspectos genéticos

A fibrose cística, também conhecida pela sigla FC, é uma enfermidade hereditária de origem genética, caracterizada pela sua alta prevalência em populações de ascendência caucasiana. Esta doença resulta de alterações no gene denominado *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica uma proteína transmembranar que desempenha a função essencial de canal de cloreto em células epiteliais (Welsh et al., 2001). As mutações que afetam o CFTR comprometem a produção ou o funcionamento adequado dessa proteína, o que acarreta falhas significativas na regulação do transporte iônico através das membranas celulares. Essa disfunção culmina na produção de secreções mais espessas e viscosas do que o normal, afetando principalmente órgãos como os pulmões, o trato gastrointestinal e o sistema reprodutor (Cutting, 2015).

2.2 MECANISMOS MOLECULARES DA DOENÇA

2.2.1 Mutação $\Delta F508$ e implicações fisiopatológicas

A compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pela patogênese da fibrose cística é fundamental para o avanço científico e médico no enfrentamento da doença. O gene *CFTR*, ao codificar uma proteína de canal de cloreto, tem papel decisivo na manutenção do equilíbrio hídrico e iônico das secreções epiteliais. Quando ocorre a mutação conhecida como $\Delta F508$, que corresponde à deleção de três nucleotídeos no éxon 10 do gene, há uma interrupção crítica na produção proteica. Essa mutação leva à síntese de uma proteína mal conformada, que não consegue escapar do retículo endoplasmático e é rapidamente degradada, impedindo sua inserção correta na membrana celular (Cheng et al., 1990). Como resultado, o transporte de cloreto torna-se ineficaz, provocando alterações osmóticas nas secreções, que se tornam densas e dificultam a drenagem adequada, especialmente nos pulmões e no pâncreas (Elborn, 2016).

2.2.2 Efeitos sistêmicos das mutações no *CFTR*

Além das alterações iônicas, evidências recentes indicam que as mutações no *CFTR* exercem impacto em diversos outros processos biológicos. Estudos apontam para a influência dessas mutações na modulação da sinalização intracelular, na promoção de estados inflamatórios crônicos e na ativação exacerbada da resposta imune, fatores que, em conjunto, aceleram a progressão da doença. Assim, a fibrose cística é considerada um modelo clássico de como uma mutação genética específica pode desencadear uma cadeia de eventos patológicos sistêmicos, resultando em comprometimento multiorgânico, especialmente nas fases avançadas da enfermidade (Ratjen et al., 2019).

6705

2.3 EVOLUÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

2.3.1 Tratamentos convencionais

Historicamente, as intervenções clínicas voltadas ao tratamento da fibrose cística priorizavam o alívio dos sintomas. Os pacientes eram comumente submetidos a terapias com antibióticos, a fim de controlar infecções pulmonares recorrentes, bem como à reposição de enzimas pancreáticas para compensar as deficiências digestivas (Wainwright et al., 2015).

2.3.2 Terapias moduladoras de CFTR

Com o progresso das pesquisas na área da genética molecular, surgiram estratégias terapêuticas inovadoras, focadas diretamente na causa primária da doença: a disfunção do *CFTR* (Wainwright et al., 2015). Entre essas abordagens, destacam-se os corretores e potenciadores de *CFTR*, como o Ivacaftor e o Lumacaftor, que visam restaurar, mesmo que parcialmente, a função da proteína defeituosa. Esses medicamentos atuam promovendo a correção do enovelamento proteico ou a ativação do canal de cloreto residual (Keating et al., 2018).

2.3.3 Tecnologias emergentes: terapia gênica e CRISPR-Cas9

A busca por terapias que atuem de forma ainda mais específica e eficaz tem levado à exploração de tecnologias emergentes no campo da biotecnologia. Entre elas, destacam-se a terapia gênica e o uso de RNA de interferência (siRNA), que têm o propósito de corrigir diretamente as alterações genéticas subjacentes à doença. Tais estratégias objetivam restabelecer a expressão normal da proteína *CFTR*, seja por meio da edição do DNA ou da modulação do RNA mensageiro (Ramsey et al., 2011). A utilização da ferramenta de edição gênica CRISPR-Cas9 em estudos pré-clínicos também tem revelado potencial significativo, permitindo a correção de mutações específicas com precisão elevada. Contudo, essas técnicas ainda se encontram em fase experimental e necessitam de validações adicionais antes de serem amplamente adotadas na prática clínica (Martin et al., 2019).

6706

2.4 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

2.4.1 Limitações das terapias atuais e medicina personalizada

Atualmente, os tratamentos centrados na modificação do *CFTR* representam uma mudança de paradigma no manejo da fibrose cística. Em vez de apenas mitigar os sintomas, essas terapias atacam diretamente a etiologia da doença. Apesar dos avanços, tais tratamentos ainda enfrentam limitações, uma vez que a eficácia dos corretores de *CFTR* depende do tipo específico de mutação presente no paciente. Isso ressalta a importância de uma abordagem terapêutica personalizada, baseada na genotipagem individual (Rowe et al., 2017).

2.4.2 Complexidade da doença e necessidade de terapias combinadas

Outro fator que merece destaque é a complexidade da fisiopatologia da fibrose cística. A disfunção do *CFTR*, embora central, não é o único mecanismo envolvido. A doença também se caracteriza por um ambiente inflamatório persistente e infecções bacterianas crônicas, que exigem intervenções complementares. Dessa forma, a adoção de terapias combinadas pode se mostrar necessária para atingir um controle mais eficaz da progressão da doença. Portanto, o aprofundamento do conhecimento sobre os processos interativos entre a proteína *CFTR* e os demais componentes celulares e imunológicos é crucial para o desenvolvimento de terapias mais abrangentes (Elborn, 2016).

2.4.3 Acesso, equidade e implicações sociais

Adicionalmente, é importante considerar a questão da equidade no acesso às novas terapias. Medicamentos inovadores como o Trikafta têm demonstrado eficácia substancial, mas seu elevado custo ainda representa um obstáculo para muitos pacientes, especialmente em países com recursos limitados. Esse fator levanta importantes questões éticas e econômicas que precisam ser enfrentadas para que os avanços científicos sejam traduzidos em benefícios reais e acessíveis à população global (Heijerman et al., 2019).

6707

2.5 IMPORTÂNCIA DA PESQUISA CONTÍNUA

A análise contínua dos mecanismos moleculares implicados na fibrose cística, em especial os relacionados ao gene *CFTR*, permanece sendo uma prioridade para a comunidade científica e médica. O progresso observado nas últimas décadas é notável, mas ainda há lacunas importantes a serem preenchidas. A consolidação de terapias mais eficazes e financeiramente viáveis depende da integração entre pesquisa básica, desenvolvimento tecnológico e políticas públicas de saúde. Assim, a promoção da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística requer não apenas inovações biomédicas, mas também estratégias de inclusão e acessibilidade (Cutting, 2015).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho adota uma abordagem de pesquisa bibliográfica com caráter qualitativo, buscando compreender os mecanismos moleculares envolvidos na fibrose cística, com ênfase na mutação do gene *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) e seus impactos na patogênese da doença, bem como avaliar terapias inovadoras.

A metodologia foi estruturada com base em três etapas principais: seleção de fontes, análise crítica do conteúdo e síntese das informações para responder aos objetivos propostos. Optou-se pela pesquisa bibliográfica, que consiste no levantamento e análise de materiais já publicados sobre o tema. Nesse contexto, foram analisadas publicações científicas, revisões sistemáticas e artigos originais relacionados à mutação do gene CFTR, disponíveis em bases de dados confiáveis como PubMed, Scopus e Web of Science.

A seleção das fontes seguiu critérios específicos de inclusão, como a escolha de artigos publicados entre 2000 e 2023, trabalhos que discutissem diretamente os aspectos moleculares da mutação F508del — a mais prevalente no gene CFTR — e outros tipos de alterações genéticas associadas à fibrose cística, além de publicações que abordassem terapias emergentes, como os moduladores de CFTR (lumacaftor, ivacaftor e elexacaftor), terapias gênicas e farmacológicas. Para a busca, utilizaram-se palavras-chave como "cystic fibrosis", "CFTR mutation", "F508del", "molecular mechanisms" e "novel therapies", priorizando-se artigos em inglês e português, revisados por pares e com elevado fator de impacto.

A abordagem qualitativa foi escolhida devido à natureza interpretativa do estudo, que busca compreender os impactos moleculares e clínicos das mutações no gene CFTR. O processo de análise dos dados consistiu em três etapas: leitura exploratória, com a identificação dos artigos relevantes e categorização dos principais temas como patogênese, mecanismos moleculares e terapias; leitura analítica, com uma compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares e revisão detalhada das terapias inovadoras, especialmente os moduladores de CFTR; e, por fim, a síntese crítica, que permitiu a comparação das informações obtidas, destacando as convergências e divergências entre os autores.

A principal limitação da pesquisa reside na restrição ao uso de fontes secundárias, uma vez que não foram realizados experimentos laboratoriais. No entanto, a ampla revisão de literatura oferece subsídios suficientes para fundamentar a análise crítica e responder adequadamente aos objetivos do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da revisão de literatura, foram identificados e selecionados 12 artigos que responderam aos questionamentos propostos. O Quadro 1 apresenta os estudos utilizados na elaboração deste trabalho, bem como os resultados obtidos a partir de sua análise.

Quadro 1 – Discussão de resultados sobre a fibrose cística, suas causas, terapias e inovações.

Estudo	Tema do artigo	Resultado
Cheng <i>et al.</i> (1990).	Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis.	Os resultados obtidos confirmam que a principal causa da fibrose cística (FC) está relacionada à disfunção da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Este trabalho demonstrou que a mutação mais frequente, a F508del, leva a um defeito no dobramento e processamento intracelular da proteína, impedindo sua correta expressão na membrana plasmática.
Amaral (2020); Rowe, Miller e Sahandy (2017).	CFTR and cystic fibrosis: From protein to gene; Cystic fibrosis: mechanisms of disease and therapeutic perspectives.	Estudos posteriores reforçam que a perda de função da CFTR resulta em anormalidades na regulação do transporte de íons, especialmente cloreto e bicarbonato, o que culmina na desidratação das secreções epiteliais e na inflamação crônica característica da FC. Tais achados detalham os mecanismos fisiopatológicos associados à deficiência funcional da CFTR em diferentes tecidos.
Ramsey <i>et al.</i> (2011).	A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation.	A análise dos dados revela a importância do avanço terapêutico com os moduladores da CFTR, que representam uma mudança de paradigma no tratamento da doença. Em estudo clínico, o uso de ivacaftor, um potenciador da CFTR, foi eficaz em pacientes com a mutação G551D, aumentando a atividade da proteína mutante na membrana.
Wainwright <i>et al.</i> (2015); Keating <i>et al.</i> (2018).	Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR; VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles.	No caso da mutação F508del, que afeta tanto o dobramento quanto a função da CFTR, terapias combinadas mostraram-se mais eficazes. Estudos apresentaram resultados clínicos significativos com o uso das combinações lumacaftor/ivacaftor e tezacaftor/ivacaftor, respectivamente, evidenciando

		melhora na função pulmonar e redução de exacerbações pulmonares.
Heijerman <i>et al.</i> (2019).	Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial.	Mais recentemente avaliaram o uso da terapia tripla com elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor, demonstrando eficácia superior, mesmo em pacientes heterozigotos para F508del. Essa combinação foi considerada um marco por apresentar melhora sustentada nos parâmetros clínicos e na qualidade de vida dos pacientes, sendo hoje uma das abordagens mais promissoras no tratamento da FC.
Martin <i>et al.</i> (2019).	Gene editing for cystic fibrosis: Moving forward.	Além das terapias moduladoras, os resultados discutidos sugerem que a edição gênica representa uma promissora estratégia a longo prazo para o tratamento da fibrose cística. Martin <i>et al.</i> (2019) discutem o potencial da tecnologia CRISPR-Cas9 na correção direta do gene <i>CFTR</i> , destacando os desafios técnicos, como a entrega eficiente ao epitélio respiratório e a segurança do procedimento.
Cutting (2015).	Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application.	Esses dados complementam os apontamentos de Cutting (2015), que defende uma abordagem de medicina personalizada, considerando o genótipo específico do paciente para seleção terapêutica. A diversidade de mutações implica na necessidade de tratamentos cada vez mais direcionados, o que reforça a importância da genotipagem na prática clínica.

Elborn (2016); Ratjen <i>et al.</i> (2019).	Cystic fibrosis; Cystic fibrosis.	Conforme descrito, a integração das novas terapias moduladoras com práticas clínicas já consolidadas (como fisioterapia respiratória, suporte nutricional e tratamento precoce de infecções) tem resultado em melhoras substanciais na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com FC.
Welsh <i>et al.</i> (2001).	The metabolic and molecular bases of inherited disease.	A expectativa de vida, que antes não ultrapassava a adolescência, atualmente ultrapassa os 40 anos em muitos países desenvolvidos. Esses avanços refletem o impacto direto do melhor entendimento molecular da doença e da tradução desse conhecimento em estratégias terapêuticas efetivas.

A análise dos estudos selecionados revelou avanços significativos na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na fibrose cística, especialmente no que diz respeito às mutações no gene CFTR. A mutação F508del, a mais comum, continua sendo foco central das investigações, não apenas por sua prevalência, mas também pela complexidade de seus efeitos sobre a estrutura e função da proteína CFTR. Os resultados mostraram que a evolução das terapias moduladoras tem proporcionado melhorias clínicas expressivas, com destaque para as combinações de fármacos capazes de restaurar, ainda que parcialmente, a funcionalidade da proteína mutante. Além disso, a pesquisa em terapias gênicas e técnicas de edição genética surge como uma alternativa promissora para o tratamento definitivo da doença, embora ainda em estágio experimental. Observou-se também uma preocupação crescente com a acessibilidade a essas terapias, tanto do ponto de vista econômico quanto da disponibilidade em sistemas de saúde pública. Os dados analisados indicam que a integração

entre conhecimento molecular, inovação terapêutica e políticas de saúde é essencial para o avanço do tratamento da fibrose cística e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no desenvolvimento teórico acerca da fibrose cística, especialmente no que se refere à mutação do gene CFTR e suas implicações moleculares, torna-se evidente a complexidade e a importância do aprofundamento científico neste campo para a área da Biomedicina. A abordagem dos mecanismos genéticos que envolvem essa enfermidade revela não apenas o papel fundamental da genética na compreensão da fisiopatologia de doenças hereditárias, mas também destaca o avanço da biotecnologia como ferramenta essencial na construção de terapias direcionadas e potencialmente curativas. A partir desse referencial, é possível compreender que a fibrose cística transcende a visão clínica tradicional de doença pulmonar crônica e se insere em um contexto biológico mais amplo, onde os defeitos moleculares se manifestam em sistemas fisiológicos interdependentes.

A análise crítica sobre as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis, sobretudo aquelas que têm como alvo o gene CFTR, demonstra que os avanços tecnológicos têm promovido um novo paradigma na abordagem de doenças genéticas. Contudo, mesmo com as terapias moduladoras e corretoras de proteína, ainda existem lacunas significativas, especialmente no que se refere à personalização do tratamento e ao acesso equitativo a essas novas tecnologias. Tais desafios apontam para a necessidade contínua de pesquisas que considerem as particularidades genéticas dos indivíduos, aliadas a políticas públicas que garantam a democratização do acesso às inovações terapêuticas.

Neste contexto, a formação em Biomedicina mostra-se essencial para a promoção de pesquisas translacionais que integrem os conhecimentos de biologia molecular, genética clínica, farmacologia e imunologia. A capacidade de compreender os mecanismos patológicos a partir da biologia celular e molecular permite ao biomédico atuar de forma efetiva na investigação e no desenvolvimento de novos tratamentos, assim como na análise crítica de sua aplicabilidade em diferentes contextos populacionais. A fibrose cística, como doença modelo, oferece um terreno fértil para a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo da graduação, proporcionando ao futuro profissional uma visão integrada entre pesquisa científica e intervenção em saúde.

Diante disso, este trabalho contribui para a ampliação do entendimento sobre a fibrose cística no cenário da biomedicina contemporânea, reforçando a importância de uma

abordagem que una ciência básica e aplicação clínica. Ao mesmo tempo, propõe-se a reflexão sobre a necessidade de investimentos contínuos em ciência e tecnologia, com foco em terapias gênicas e soluções acessíveis que possam alcançar todos os pacientes, independentemente de sua condição socioeconômica. Por fim, recomenda-se que futuras investigações explorem não apenas novos alvos terapêuticos, mas também as consequências a longo prazo do uso de moduladores de CFTR, a fim de garantir tratamentos mais seguros, eficazes e personalizados, consolidando a Biomedicina como protagonista na evolução da terapêutica genética.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, Margarida D. CFTR and cystic fibrosis: From protein to gene. *Cell*, v. 182, n. 1, p. 24–25, 2020.
- CHENG, Stephen H. et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell*, v. 63, n. 4, p. 827–834, 1990.
- CUTTING, Garry R. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics*, v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015.
- ELBORN, J. Stuart. Cystic fibrosis. *The Lancet*, v. 388, n. 10059, p. 2519–2531, 2016.
- HEIJERMAN, Harry G. M. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 394, n. 10212, p. 1940–1948, 2019.
- KEATING, Deirdre et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 17, p. 1612–1620, 2018.
- MARTIN, Milan et al. Gene editing for cystic fibrosis: Moving forward. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2019.
- RAMSEY, Bonnie W. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 18, p. 1663–1672, 2011.
- RATJEN, Felix et al. Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 1–23, 2019.
- ROWE, Steven M.; MILLER, Steven; SAHANDY, Vikas. Cystic fibrosis: mechanisms of disease and therapeutic perspectives. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 12, p. 195–218, 2017.
- WAINWRIGHT, Claire E. et al. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 3, p. 220–231, 2015.

WELSH, Michael J. et al. Cystic fibrosis. In: SCRIVER, Charles R. et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 5121-5189.