

CISTIČNA FIBROZA: VARIJABILNOST KLINIČKE SLIKE

Dorian TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ, Duška TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ,
Jadranka KELEČIĆ, Ana VOTAVA-RAIĆ

Klinika za pedijatriju,
Klinički bolnički centar, Zagreb
Šalata 4, Zagreb,
Republika Hrvatska

Cistična fibroza je autosomalno recesivna nasljedna bolest s mutacijom gena čiji je genski produkt transmembranski regulatorni protein. Mnoge studije pokazuju kompleksan odnos fenotipa i genotipa, težine bolesti te različite ekspresije na pojedinim organima ovisno o mutaciji transmembranskog regulatornog proteina. Danas se zna da osim mutacije transmembranskog regulatornog proteina na konačnu manifestaciju bolesti utječu i neki drugi čimbenici kao što su modificirajući geni i/ili faktori okoliša. Bolje poznavanje tih čimbenika i njihove povezanosti s ekspresijom cistične fibroze može u budućnosti doprinijeti boljoj dijagnostici i prognozi samog tijeka bolesti, te ujedno predstavlja i šansu za novim terapijskim postupcima.

Ključne riječi: Cistična fibroza ▪ Mutacija transmembranskog regulatornog proteina ▪ Geni modifikatori cistične fibroze ▪ Okoliš

Adresa za dopisivanje:
Dorian Tješić-Drinković,
Livadićeva 24,
10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: dorian.td@post.t-com.hr

Uvod

Cistična fibroza (CF) ili mukoviscidoza je najčešća nasljedna bolest bijele rase koja značajno skraćuje životni vijek bolesnika. Bolest se nasljeđuje autosomalno recesivno, a učestalost se kreće u bijeloj rasi od 1:2000 - 4000, pa se računa da je zastupljenost heterozigota u općoj populaciji 3-4%. Međutim, podaci o učestalosti bolesti po pojedinim zemljama se razlikuju. U crne i žute rase učestalost bolesti je daleko manja (1, 2).

Bolest je uzrokovana mutacijama transmembranskog regulatornog proteina (CFTR) gena (od engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*). Danas je registrirano više od 1500 mutacija i polimorfizama koje se pove-

Primljeno: 16. 12. 2007.

Prihvaćeno: 16. 1. 2008.

Pedijatrija danas 2008;4(1):23-32

zuju s CF (3). Mutacija $\Delta F508$ je najčešća mutacija u općoj populaciji bolesnika s CF s učestalošću većom od 66% (4).

Produkt CFTR gena je protein koji djeluje kao prijenosnik iona Cl^- kroz membranu epitelnih stanica. Poremećaj tog transporta uzrokuje u bolesnika multisistemsku bolest koja zahvaća prvenstveno različite epitelne organe, posebno egzokrine žlijezde. To je i primjer bolesti u čijem su nazivu sažeto obuhvaćene posljedice histološko patoloških promjena i patofizioloških poremećaja u zahvaćenim organima bolesnika.

Bolest je poznata stoljećima kao bolest djece slanog poljupca i kratkog životnog vijeka, ali je tek prije nepunih 70 godina ušla u medicinsku literaturu pod nazivom cistična fibroza (5).

U prepoznavanju i razumijevanju ekspresije bolesti pomogle su mnoge spoznaje koje su otkrivene zadnjih desetljeća. Unatoč tome što je etiologija CF poznata i dalje u potpunosti ne razumijemo varijabilnosti ishoda bolesti. Razloge te varijabilnosti danas tražimo u različitoj ekspresiji samog CFTR proteina ali i u utjecaju drugih čimbenika koji mogu biti važni u određivanju težine i konačnog ishoda CF (6).

Varijabilnost kliničke ekspresije CF

Godine 1938. gospođa dr. D. H. Anderson je opisala cistično-fibrozne promjene pankreasa u dojenčadi koje je izdvojila iz skupine djece koja su umrla zbog malapsorpcijskog sindroma te je na taj način uvela u medicinsku literaturu pojam cistične fibroze (5).

Od tada do danas dogodile su se mnoge spoznaje koje su utjecale na razumijevanje patogeneze i liječenje same bolesti te koje su dovele do značajnog produljenja životnog vijeka. Prije nepunih 70 godina bolesnici su umirali prije svog prvog rođendana da bi danas mnogi doživjeli 40. i 50. godine s medijanom preživljavanja 36,8 godina.

Međutim, i dalje je prisutna velika varijabilnost u životnom vijeku između pojedinih bolesnika tako da neki umiru već prije svog 10. rođendana dok drugi dožive i 60 godina života.

Zahvaljujući prehranbenim intervencijama, od supstitucije enzimima pankreasa i hiperalimentacije uz dodavanje vitamina i mikroelemenata, plućna bolest u CF je postala danas glavni prediktor preživljavanja i smatra se da zbog nje umire više od 90% bolesnika (6). Međutim, u ekspresiji plućne bolesti među bolesnicima postoje velike različitosti. Mnogi vrlo rano razviju promjene i redukciju plućne funkcije uz pojavu kolonizacije *Pseudomonas aeruginosa* te gljivične i infekcije atipičnim mikrobakterijama. Nasuprot tome, neki bolesnici imaju dugo vremena tek oskudnu simptomatologiju dišnog puta uz urednu funkciju ili imaju samo simptome kroničnog rinosinuitisa i polipoze nosa. Većina od njih ipak u trećoj dekadi života razvije značajne plućne promjene i komplikacije uz pad plućne funkcije i konačno potrebu za transplantacijom pluća (7, 8).

Poremećaj funkcije gušterače prisutan je kod većine bolesnika s CF. Većina od njih ima teški manjak funkcije gušterače koji zahtijeva nadoknadu enzimima. Svega mali broj bolesnika (5-10%) ima održanu apsorpciju masti, ugljikohidrata i bjelancevina te ne treba supstituciju enzimima gušterače. Bolesnici s održanom funkcijom gušterače obično imaju blaži tijek bolesti uz blaže promjene na plućima, blaže komplikacije sa strane probavnog puta te niže vrijednosti Cl^- u znoju. Ipak, unatoč tome u mnogih od njih se vremenom razvije insuficijencija gušterače, značajne promjene na plućima te potreba za transplantacijom pluća (7).

Kako danas većina bolesnika s CF doživi odraslu dob, sve je češća pojava poremećaja i endokrine funkcije gušterače. Mnoga djeca iza puberteta imaju intoleranciju glukoze, a iza 35. godine života oko 30% bolesnika ra-

zviđa dijabetes u sklopu CF (CFRD, prema eng. *cystic fibrosis related diabetes*). Pojava CFRD se smatra lošim prognostičkim znakom, jer je praćena progresijom promjena na plućima i smanjenom plućnom funkcijom uz skraćene životnog vijeka bolesnika (9).

Druge promjene vezane uz probavni trakt uključuju jetrenu bolest i crijevnu opstrukciju. Kod mnogih se bolesnika prilikom obdukcije nađu znakovi jetrene bolesti različitog stupnja, ali svega je mali postotak onih koji razviju tešku jetrenu bolest s manifestacijom ciroze, uz portalnu hipertenziju i varikse jednjaka. Navedene promjene uzrok su smrti kod oko 2% bolesnika (10).

Intestinalna opstrukcija u novorođenačkom periodu, mekonijski ileus, pojava je koja se javlja kod oko 15% bolesnika s CF. Ona se obično rješava kirurškim putem ili rjeđe primjenom klizma gastrografina. Slične smetnje, tzv. distalni intestinalni opstruktivni sindrom (tzv. DIOS), zapažene su tijekom života u 7-40% starije djece i odraslih. Bolesnici koji su imali mekonijski ileus imaju i češću pojavu DIOS-a što može ukazivati na zajedničku etiologiju smetnji (11).

Povećana vrijednosti Cl^- u znoju desetljećima predstavlja jedan od ključnih dijagnostičkih testova za CF (12, 13). U većine bolesnika s CF vrijednosti Cl^- u znoju su više od 60 mmol/L, s prosjekom oko 105 mmol/L. Neke zdrave odrasle osobe mogu imati vrijednosti Cl^- između 40-60 mmol/L, tj. u rasponu koncentracija koje u dječjoj dobi mogu upućivati na blažu, atipičnu ekspresiju bolesti (14).

Povećani gubitak iona znojem, pogotovo u dojenčadi i male djece, može uzrokovati gubitak soli i hiponatremijsku dehidraciju (tzv. pseudo Bartterov sindrom) te predstavljati i jednu od mogućih prvih manifestacija bolesti (6).

Muški bolesnici s CF su svi ili skoro svi neplodni (98%). Razlog tome je odsutnost

vas deferens (tzv. CBAVD prema eng. *congenital bilateral absence of the vas deferens*) ili abnormalnosti u sjemenim kanalićima. Također je često zapažen i poremećaj u motilitetu i morfologiji samih spolnih stanica, iako je moguće njihovom aspiracijom iz spolne žlijezde izvršiti oplodnju (6, 15).

Doprinos CFTR genotipa kliničkoj ekspresiji bolesti

Nakon kloniranja CFTR gena i prepoznavanja njegovog genskog produkta kao kloridnog kanala ovisnog o c-AMP-u (16), shvatilo se da su mu funkcije mnogo šire (17), te da ima značajnu ulogu u interakciji i kontroli drugih ionskih kanala (18), primjerice drugih Cl^- kanala te posebno epitelnog Na^+ kanala osjetljivog na amilorid (ENaC) (19).

CFTR ima centralno mjesto u regulaciji transporta vode i soli kroz epitel. Ako je nedjelotvoran dolazi do dehidracije sekreta u izvodnim kanalima što uzrokuje njihovu opstrukciju (gušterače, žučnih putova, bronha i vas deferens) te posljedično i poremećene funkcije zahvaćenog organa (egzokrina pankreasna insuficijencija, ciroza, bronhiektazije, muška neplodnost) (6, 20).

Po izvještaju *CF Genetic Analysis Consortium* danas je poznato preko 1500 mutacija CFTR gena (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Unatoč takvoj raznovrsnosti, mutacija ΔF508 (delecija fenilalanina na poziciji 508 sekvencijskog slijeda aminokiselina) zastupljena je u oko 70% bolesnika s CF. Mutacija je dominantna u bijeloj populaciji s različitom učestalošću (20-90%) koja raste od mediteranskog bazena prema sjevernim zemljama Europe. Dodatnih 5-20 mutacija zastupljeno je u idućih 10-20% CF bolesnika, a druge su mutacije zastupljene rijetko i različito ovisno o specifičnostima pojedinih populacija. Visoka učestalost ΔF508 mutacije razlogom je što više od polovice CF bolesnika ima isti CFTR genotip, tj. $\Delta\text{F08}/\Delta\text{F508}$.

Na molekularnom nivou razlikujemo pet klasa mutacija CFTR proteina ovisno o stupnju sinteze i funkcije samog proteina. Prve tri klase mutacija (poremećaj u translaciji, procesuiranju i regulaciji proteina) povezane su s teškom kliničkom ekspresijom bolesti uz izraženu insuficijenciju gušterače, jetrenu bolest, dijabetes, više vrijednosti Cl^- u znoju i jače izražene promjene na plućima, te ih nazivamo težim mutacijama. Četvrtu i petu klasu mutacija karakterizira manjkava funkcija Cl^- kanala, odnosno smanjena sinteza funkcionalnog CFTR proteina uz blažu kliničku ekspresiju bolesti te ih smatramo blagim mutacijama (21).

Treba istaknuti da je ekspresija kliničke slike u bolesnika s kombinacijom blage i teže mutacije izražena po blažoj mutaciji. Zapaženo je da postoje određene varijabilnosti i unutar iste klase mutacija (npr. u težini plućne bolesti), ali bez prepoznatog pridruženog molekularnog mehanizma koji bi bio odgovoran za takve razlike.

Treba istaknuti odnos CFTR genotipa i pridružene kliničke ekspresije po organskim sistemima. Općenito, nivo Cl^- u znoju, egzokrina funkcija pankreasa i reproduktivna sposobnost muškaraca dobro koreliraju s CFTR genotipom. Tako bolesnici s dvije teške mutacije imaju insuficijenciju gušterače, više vrijednosti Cl^- u znoju, a muški su neplodni. Rjeđe kliničke ekspresije, kao što su CFRD, jetrena bolest i mekonijski ileus češće su uz teži nego uz blaži CFTR genotip. Nasuprot tome, ekspresija bolesti kao izolirani pankreatitis vezana je obično barem za jednu blažu mutaciju. Bolesnici koji nose blažu mutaciju obično imaju lakšu plućnu bolest i rjeđu kolonizaciju s *Pseudomonas aeruginosa* nego bolesnici koji imaju teže mutacije. Ipak, postoje velike individualne varijabilnosti plućne bolesti u svim genotipskim skupinama tako da težina i progresija plućne bolesti samo djelomično korelira s CFTR genotipom (6, 22).

Također, CFTR genotip djelomično korelira s vrijednošću Cl^- u znoju i općenito se preklapa s funkcijom gušterače. Tako bolesnici s blagim mutacijama i s djelomično održanom funkcijom gušterače imaju manja odstupanja od normale u vrijednostima Cl^- u znoju.

Abnormalnost reproduktivnog sistema kod muškarca značajno je povezana s CFTR genotipom. Iako je, u pravilu infertilitet muškarca izražen uz daleko manji gubitak aktivnog CFTR-a u odnosu na potrebni manjak aktivnosti CFTR-a za ekspresiju bolesti na drugim organskim sistemima (npr. gušterače i pluća), mutacija *3849+10kbC-T* je primjer mutacije kod koje je održan fertilitet muškarca, ali su prisutne i značajne promjene na plućima karakteristične za CF (23, 24).

Doprinos modificirajućih gena kliničkoj ekspresiji CF

Iako postoje opažanja o povezanosti pojedine CF mutacije i plućne bolesti, primjerice kod mutacije *R117H* koja ima uredan plućni nalaz uz prisutnost CBVD ili kod mutacije *A455E* gdje postoji izražena blaga plućna bolest uz održanu funkciju gušterače, načelno se može kazati da većina CFTR genotipova nije dobar prediktor za stanje plućne funkcije (25, 26). Drugim riječima, uz isti CFTR genotip može se zapaziti velika varijabilnost u plućnoj funkciji i težini promjena na plućima. Navedena opažanja upućuju da osim CFTR genotipa postoji još čimbenika koji mogu utjecati na ekspresiju i varijabilnost plućne bolesti. Isto vrijedi i za uhranjenost bolesnika (27, 28).

U ispitivanju uloge genetskih čimbenika na varijabilnost ekspresije bolesti koriste se obično studije u obiteljima s više djece s CF. U takvim studijama može se procijeniti uloga nekih genetskih čimbenika na učestalost komplikacija koje su češće u braće nego u nesrodnih bolesnika. Primjerice, u obitelji u kojoj postoji dijete s CF koje je ima-

lo mekonijjski ileus vjerojatnost za pojavu mekonijjskog ileusa kod idućeg djeteta s CF je povećana i iznosi 25% u odnosu na 15% vjerojatnosti u općoj populaciji bolesnika. Sličan paralelizam u pojavi češćih komplikacija može se zapaziti kod braće s CF za funkciju gušterače, jetrenu bolest i infekciju s *P. aerug.* Utjecaj nasljednih čimbenika bolje dolazi do izražaja u studijama kod jednojajčanih (100% zajedničkog genskog nasljeđa) i dvojajčanih (50% zajedničkog genskog nasljeđa) blizanaca. Ipak, treba istaknuti i činjenicu da braća dijele i okolišne uvjete, tako da češća pojavnost nekih komplikacija nije nužno uvijek i genetski uvjetovana. Može se kazati da je kod jednojajčanih blizanaca utjecaj izvanjskih čimbenika podjednako izražen prije i nakon rođenja. Kod dvojajčanih blizanaca utjecaj izvanjskih čimbenika je isti do rođenja nakon čega njihovi utjecaji djeluju različito. U neblizanačke braće izvanjski utjecaji se razlikuju prije i nakon rođenja (29, 30).

Drugi pristup u prepoznavanju potencijalnih modificirajućih gena je prepoznavanje važnih zbivanja u patofiziologiji CF koja mogu utjecati na tijek bolesti i koja su pod genskom kontrolom. Većina takvih zapažanja odnosi se na moguće utjecaje na tijek plućne bolesti kao glavnog prediktora preživljavanja ali i na crijevne komplikacije te razvoj jetrene bolesti. Takva su istraživanja usmjerena prema genima koji reguliraju druge ionske kanale, one gene koji imaju ulogu u obrambenim procesima u organizmu, zatim procesima upale, sekrecije sluzi, obnove epitela te reaktivnosti dišnog puta (31, 32).

Smatra se da polimorfizam proupalnih citokina ima važno mjesto u regulaciji plućne upale. Povezanost polimorfizmima vezanih uz TNF- α , koji je prisutan u visokim koncentracijama u dišnim putovima kod bolesnika s CF, do sada nije potvrđena u smislu njegove uloge kao modifikatora težine bolesti u CF (33).

Zbunjujuće i kontradiktorne nalaze pokazala su istraživanja vezana uz antiproteazu, α -1 antitripsin (α -1AT). Postoje studije u kojima je dokazan štetni ali i protektivni utjecaj α -1AT na tijek bolesti. I kod deficita α -1-kimotripsina, bliske antiproteaze α -1AT, također je nađen zaštitni utjecaj na plućnu funkciju. Zadnje veće istraživanje na većem broju ispitanika nije potvrdilo povezanost deficita α -1 AT s plućnom funkcijom, kolonizacijom *Pseudomonas aeruginosa*, te potrebe za transplantacijom pluća ili smrtnim ishodom (34).

Utvrđena je povezanost glutathion-S transferaze M1 alela (GST M1), enzima s ulogom u oksidativnom stresu, s ekspresijom CF koja se očituje u lošijim rezultatima radiološkog i kliničkog skora djece koja su homozigoti za GST M1 alel (35).

Jedna od najviše polimorfnihih regija u ljudskom genomu smatra se regija leukocitnih antigena ili HLA regija (HLA prema eng. *human leukocyte antigens*) koja uključuje i glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC, prema eng. *major histocompatibility complex*). Molekule MHC klase II odgovorne su za prezentaciju antigena i osiguranje upalnog odgovora organizma, a polimorfizam u tom kompleksu povezuje se s mnogim autoimunim bolestima, astmom i alergijom. Tako se navode i dva haplotipa s komplikacijama u i CF (36). Lokus DR7 povezuje s povišenim vrijednostima IgE-a i povećanim rizikom za infekciju s *P. aerug.*, dok se prisutnost DR2 lokusa povezuje s povećanom učestalošću alergijske bronhopulmonalne aspergiloze. Lokus DQ6 nađen je češće kod bolesnika s jetrenom bolesti, dok se lokusi DR15 i B7 također smatraju rizičnim.

Niže vrijednosti izdisajnog dušikovog oksida (NO), koji posjeduje antibakterijsku aktivnost, u CF se povezuju s polimorfizmom NO-sintetaze. Opisan je polimorfizam NO-sintetaze 1 što povećava rizik za infekciju s *Pseudomonas aeruginosa*. i *Aspergillus fumigatus*,

iako nije istovremeno zapažena brža regresija u plućnoj funkciji. Također se opisuje i polimorfizam gena za NO-sintetaze 3, u vezi s povećanim rizikom za infekcije (37).

Polimorfizam tkivnog faktora rasta (TGF- β prema eng. *tissue growth factor*) zapažen je kod težih manifestacija plućne bolesti uz izraženiju plućnu fibrozu. Dosadašnja istraživanja pokazala su povezanost jake ekspresije barem jednog haplotipa TGF- β s bržim propadanjem plućne funkcije. Nasuprot tome postoji studija koja ukazuje na blaži tijek plućne bolesti uz jaču ekspresiju TGF- β .

Rezultati studije koja je analizirala prethodno nabrojene genske modifikate, pokazala je jedino statistički značajnu udruženost TGF- β 1 genotipa (kodon 10 CC) s fenotipom CF s lošom plućnom funkcijom (32). Sklonost pojave astme također se povezuje s ekspresijom TGF- β 1 genotipa (38). Nasuprot tome je za spomenuti da je TGF- β 1 alel pokazao protektivno djelovanje u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti uzrokovanoj pušenjem što upućuje da isti genski modifikator može biti zaštićen ili štetan ovisno o bolesnikovom okruženju i drugim genskim čimbenicima (39, 40).

U jednoj je studiji uočena povezanost TGF- β haplotipova i polimorfizama angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) s pojavom jetrene bolesti (41).

MBL (prema eng. *mannose binding lectin*) je serumski protein iz jetre koji ima ulogu u prirođenoj imunosti u procesima opsonizacije patogena i aktiviranju sistema komplementa. Snižene vrijednosti povezane su sa sklonošću infekciji uključujući i infekcije dišnog puta. Kao mogućeg modificirajućeg gena u CF razmatra se aktivnost MBL-2 gena čiju prisutnost prate niža plućna funkcija i infekcija *Pseudomonas aeruginosa* (42). Takva zapažanja nađena su kod odraslih bolesnika dok kod djece nisu potvrđena. Na rezultate je mogla utjecati dobna razlika među bolesnicima, tj. razlike se mogu shvatiti kao posljedica raz-

doblja kada nije bila prisutna izdašna anti-biotska terapija protiv *Pseudomonas aeruginosa* pa je utjecaj modificirajućih gena bio tada i izraženiji na tijek bolesti. Snižene vrijednosti MBL proteina navode se u jednoj studiji i kao rizičan faktor za razvoj jetrene bolesti. Danas je moguća primjena terapije rekombiniranim MBL proteinom.

Polimorfizam β -2 adrenergičkog receptora više se vezuje uz astmu i uz odgovor na terapiju s β -2 agonistima. Nedavna opažanja pokazuju da je ionski transport ovisan o cAMP-u putem CFTR-a moguće aktivirati pomoću β -2 agonista (43). Kod bolesnika s polimorfizmom β -2 adrenergičkog receptora kad imaju jednu ili dvije kopije aminokislinske glicina nađen je poremećaj u regulaciji receptora s posljedičnim bržim propadanjem plućne funkcije nego je to bio slučaj kod bolesnika koji su bili homozigoti za aminokislinu arginin. Te su razlike bile izražene u studijama kod homozigota za CF mutaciju Δ F508.

Kao osobitost može se navesti zapažanje da bolesnici sa sekvencijskom alteracijom u β -ENaC genu, koji kontrolira funkciju ENaC kanala, imaju ekspresiju nekласičnog CF fenotipa (44). To dopušta mogućnost da i ENaC gen ima i potencijalnu ulogu modificirajućeg gena.

Utjecaj okolišnih čimbenika na ekspresiju CF

Napredak u dužini životnog vijeka zadnjih desetljeća sigurno je posljedica utjecaja vanjskih čimbenika, a manje rezultat pozitivnog utjecaja pojedinih modificirajućih gena.

Multidisciplinarni terapijski pristup bolesnicima, pogotovo u CF centrima, iz temelja je promijenio sudbinu bolesnika, omogućavajući tako optimalnu i uniformnu skrb o CF bolesnicima.

Mnogi čimbenici iz neposrednog životnog okruženja imaju negativan utjecaj na tijek

bolesti i stanje bolesnika. Među njima treba istaknuti aktivno pušenje, ali i izloženost bolesnika pasivnom pušenju, zatim izloženost alergenima i zagađenom zraku (45). S druge strane, pokazalo se da adekvatno izbalansirana prehrana može pozitivno utjecati na tijek same bolesti (46). Različitosti u odgovoru na nutricionalnu podršku također upućuje da i drugi čimbenici okruženja i nasljeđa imaju utjecaj na ekspresiju bolesti.

Izloženost virusnim i bakterijskim infekcijama u ranoj životnoj dobi kao i kolonizacija dišnog puta s *Pseudomonas aeruginosa* i *Burkholderia cepacia* također mogu biti posredovani okruženjem i utjecati na životni vijek bolesnika (47). Preventivnim cijepljenjem i intervencijama u okolišu, npr. kontrolom infekcije u i izvan bolnice, možemo potencijalno spriječiti nove infekcije i komplikacije kao i širenje virulentnih i rezistentnih sojeva bakterija.

Vrlo važnu ulogu ima i socioekonomski status bolesnika i njegove obitelji. Također nikako ne treba zanemariti civilizacijske, kulturološke i religiozne aspekte u društvu koji mogu utjecati na suradnju, provođenje terapije i percepciju bolesti te time značajno odrediti tijek i ishod same bolesti.

Zaključak

Danas više nije moguće razmatrati CF kao isključivo monogensku bolest, a da se ne uzme u obzir doprinos modificirajućih gena i okruženja u kojem živi bolesnik na kliničku sliku. Prepoznavanje ključnih čimbenika među raznim utjecajima na ekspresiju bolesti pruža mogućnost za bolje razumijevanje patofiziologije bolesti i podlogu za moguće terapijske intervencije, odnosno utjecaj na sam tijek bolesti te time i na životni vijek bolesnika.

Literatura

1. Robinson P. Cystic fibrosis, Thorax. 2001;56:237-41.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361:681-89. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cgi-bin/Web-Objects/Mutation>
3. Tsui L-C. The spectrum of cystic fibrosis mutations. Trends Genet. 1992;8:392-8.
4. Anderson DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1938;56:344-99.
5. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1229-56.
6. De Boeck C. Diagnostic Procedures, Clinical Characteristics and Counseling in CF. Ann Nestle. 2006;64:119-129.
7. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for transplantation referral. Chest. 2004;126:412.
8. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, Brunzell C, Campbell PW 3rd, Chesrown SE, Duchow C, Fink RJ, Fitzsimmons SC, Hamilton N, Hirsch I, Howenstine MS, Klein DJ, Madhun Z, Pencharz PB, Quittner AL, Robbins MK, Schindler T, Schissel K, Schwarzenberg SJ, Stallings VA, Zipf WB. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. Diabetes Res Clin Pract. 1999;45:61-73.
9. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 (suppl1):S1-S13.
10. Mascarenhas MR. Treatment of gastrointestinal problems in cystic fibrosis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2003;6:427-41.
11. di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics. 1953;12:549-63.
12. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in UK. Report from the multi-disciplinary working group. July 2002. <http://www.acb.org.uk>

13. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, Jaspers M, Cuppens H, Cassiman JJ. Mutations of cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:757-61.
14. Dörk T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wiczeorek D, Böhm I, Mayerova A, Seydewitz HH, Nieschlag E, Meschede D, Horst J, Pander HJ, Sperling H, Ratjen F, Passarge E, Schmidtke J, Stuhmann M. Distinct spectrum of CFTR gene mutation in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet.* 1997;100:365-77.
15. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeeasingh M, Riordan JR. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell.* 1991;68:809-18.
16. Mehta A. CFTR: More than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:4-10.
17. Tarran R, Loewen ME, Paradiso AM, Olsen JC, Gray MA, Argent BE, Boucher RC, Gabriel SE. Regulation of murine airway surface liquid volume by CFTR and Ca⁺⁺-activated Cl⁻ conductances. *J Gen Physiol.* 2002;120:407-18.
18. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, Boucher RC. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science.* 1995;269:847-50.
19. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Investig.* 1999;103:309-12.
20. Consortium TCFG-P: Correlation between genotype and phenotype in patient with cystic fibrosis. The Cystic fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Eng J Med.* 1993;329:1308-13.
21. Zielinski J. Genotype-Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration.* 2000;67:117-33.
22. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, Gorvoy JD, Quittel L, Friedman KJ, Silverman LM. A novel mutation in cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Eng J Med.* 1994;331:974-80.
23. Wilschanski M, Zielinski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with the classes of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr.* 1995;127:705-10.
24. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, Overbeek SE, de Jongste JC, Bakker W, Heijerman HG. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Eng J Med.* 1995;333:95-9.
25. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G. Genotype-Phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. *Hum Genet.* 1997;101:208-11.
26. Davies JC, Griesenbach U, Alton E: Modifier Genes in Cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:383-91.
27. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:24-59.
28. Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I, Bijman J, Veeze H, Tümmler B. Categories of deltaF508 homozygous cystic fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotypic characteristics. *Twin Res.* 2000;3:277-93.
29. Cutting GR. CF modifiers: Comparing variations between siblings. *Pediatr pulmonol.* 2004;27(suppl):140.
30. Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:416-21.
31. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, Zariwala M, Fargo D, Xu A, Dunn JM, Darrah RJ, Dorfman R, Sandford AJ, Corey M, Zielinski J, Durie P, Goddard K, Yankaskas JR, Wright FA, Knowles MR; Gene Modifier Study Group. Genetic Modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 2005; 353:1443-53.
32. Low T, Lymnay PA, Davies JC, Greisenbach U, Shen N, Escudero-Garcia Si, Welsh KI, Geddes DM, du Bois RM, Alton EFW. The effect of polymorphism in inflammatory mediators on clinical phenotype in CF. *Pediatr Pulmonol.* 2003;25 (suppl):219.
33. Frangolias DD, Ruan J, Wilcox PJ, Davidson AG, Wong LT, Berthiaume Y, Hennessey R, Freitag A, Pedder L, Corey M, Sweezey N, Zielinski J, Tullis E, Sandford AJ. Alpha 1-antitrypsin deficiently alleles in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29:390-96.

34. Flamant C, Henrion-Caude A, Boëlle PY, Brémont F, Brouard J, Delaisi B, Duhamel JF, Marguet C, Roussey M, Miesch MC, Boulé M, Strange RC, Clement A. Glutathione-S transferase M1, M3, P1 and T1 polymorphisms and severity of lung disease in children with cystic fibrosis. *Pharmacogenetics*. 2004;14:295-301.
35. Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1464-68.
36. Grasemann H, Storm van's Gravesande K, Buscher R, Knauer N, Silverman ES, Palmer LJ, Drazen JM, Ratjen F. Endothelial nitric oxide synthase variants in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:390-94.
37. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ. Expression of growth factors and remodeling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax*. 1998;53:21-7.
38. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, McLean L, Black PN. Transforming growth factor-beta 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004;59:126-9.
39. Arkwright PD, Laurie S, Super M, Pravica V, Schwarz MJ, Webb AK, Hutchinson IV. TGF-beta1 genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2000;55:459-62.
40. Arkwright PD, Pravica V, Gergaghty PJ, Super M, Webb AK, Schwarz M, Hachinson IV. End-organ dysfunction in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:384-89.
41. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Federiksen B, Svejgaard A, Hoiby N, Schwarz M, Koch C. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 1999;104:431-37.
42. Buscher R, Eilmes KJ, Grasemann H, Torres B, Knauer N, Stroka K, Insel PA, Ratjen F. Beta-2 adenosine receptor gene polymorphisms in cystic fibrosis disease. *Pharmacogenetics*. 2002;12:347-53.
43. Scheridan MB, Groman JD, Fong P, Conrad C, Flume P, Diaz R, Harris C, Knowles M, Cutting GR. Mutation in the epithelial sodium channel cause a novel phenotype resembling non-classic cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;27 (suppl):222.
44. Smyth A, O'Hea U, Williams G, Smyth R, Heaf D. Passive smoking and impairment lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1994;71:353-54.
45. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status (34, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the cystic fibrosis foundation national CF patient registry. *J Pediatr*. 2000;137:374-80.
46. Farrell PM, Shen G, Splaingard M, Colby CE, Laxova A, Kosorok MR, Rock MJ, Mischler EH. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1997;100:E2.

Summary

CYSTIC FIBROSIS: VARIABILITY OF CLINICAL MANIFESTATION

*Dorian TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ, Duška TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ,
Jadranka KELEČIĆ, Ana VOTAVA-RAIĆ*

Department of Pediatric, University Hospital, Šalata 4, Zagreb, Republic of Croatia

The primary defect in cystic fibrosis (CF) is dysfunction of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) caused by mutations in the CFTR gene. Genotype-phenotype correlation studies reveal a complex relationship between the CF phenotype and underlying mutations, with variable correlation in different organs. However, the final expression of the CF disease depends not only on the level of penetrance and expressivity of the CFTR mutation, but also on the involvement of other factors, such as CF modifier-genes and/or environmental factors as well. In the long term genotype-phenotype correlation studies will have more practical implications to diagnosis and prognosis of CF and provide a foundation for improvement management and therapy of CF.

Key words: CFTR mutation ▪ CF gene modifiers ▪ Environment

Received: 16 December 2007

Accepted: 16 January 2008