
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Κυστική ίνωση: Ένα μονογονιδιακό ή πολυγονιδιακό νόσημα;
Νεότερα δεδομένα»

ΠΑΛΑΜΑΡΑ ΕΥΔΟΚΙΑ
ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ
Νοέμβριος 2021

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΠΑΛΑΜΑΡΑ ΕΥΔΟΚΙΑ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Μαρία Σαμαρά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**2^{ος} Εξεταστής
(Σύμβουλος)**

Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**3^{ος} Εξεταστής
(Μέλος)**

Μαρία Σάτρα

Ε.ΔΙ.Π Βιολογίας-Μοριακής Βιολογίας, Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Δαπόντε Αλέξανδρο, Καθηγητή του Μεταπτυχιακού προγράμματος και Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, του Τμήματος Ιατρικής, στη Σχολή Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αποδοχή μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, την κυρία Σάτρα Μαρία, Ε.ΔΙ.Π Βιολογίας – Μοριακής Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής στη Σχολή Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας καθώς και την κυρία Σαμαρά Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στην Μοριακή Ιστοπαθολογία του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και τις συμβουλές και οδηγίες που μου παρείχε για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης στους καθηγητές της σχολής για την συμβολή τους στην επιστημονική μου συγκρότηση στα χρόνια της φοίτησής μου. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στα παιδιά μου για την ηθική συμπαράσταση σε όλο το διάστημα των σπουδών μου στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

«Κυστική ίνωση: Ένα μονογονιδιακό ή πολυγονιδιακό νόσημα; Νεότερα δεδομένα»

ΠΑΛΑΜΑΡΑ ΕΥΔΟΚΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Μαρία Σαμαρά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**2^{ος} Εξεταστής
(Σύμβουλος)**

Αλέξανδρος Δαπόντε

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**3^{ος} Εξεταστής
(Μέλος)**

Μαρία Σάτρα

Ε.ΔΙ.Π Βιολογίας-Μοριακής Βιολογίας, Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ | 9 |
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ..... | 11 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 12 |
| ABSTRACT | 13 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 14 |
| 1 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ | 16 |
| 1.1 Ιστορική αναδρομή της κυστικής ίνωσης..... | 16 |
| 1.2 Γενετική της κυστικής ίνωσης..... | 19 |
| 1.2.1 CFTR γονίδιο και mRNA..... | 19 |
| 1.2.2 CFTR πρωτεΐνη | 19 |
| 1.2.3 Μεταλλάξεις στην κυστική ίνωση..... | 22 |
| 1.2.4 Τρόπος κληρονομής της κυστικής ίνωσης | 26 |
| 1.2.5 Κυστική ίνωση στην Ελλάδα..... | 27 |
| 1.3 Παθοφυσιολογία της κυστικής ίνωσης..... | 28 |
| 1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά της κυστικής ίνωσης | 33 |
| 1.4.1 Αναπνευστικό σύστημα..... | 33 |
| 1.4.2 Γαστρεντερικό σύστημα..... | 33 |
| 1.4.3 Ίδρωτοποιοί αδένες..... | 35 |
| 1.4.4 Αναπαραγωγικό σύστημα..... | 35 |
| 2 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ, ΠΡΟΛΗΨΗ..... | 36 |
| 2.1 Αρχές διάγνωσης..... | 36 |
| 2.2 Διαγνωστικές μέθοδοι | 37 |
| 2.2.1 Δοκιμασία Ίδρώτα | 37 |
| 2.2.2 Διαεπιθηλιακή ρινική διαφορά δυναμικού..... | 38 |
| 2.2 Μοριακή διάγνωση..... | 39 |
| 2.3 Νεογνικός έλεγχος..... | 41 |
| 2.4 Προγεννητικός έλεγχος | 41 |
| 2.5 Ανίχνευση πρώιμης πνευμονικής νόσου | 42 |
| 3 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ | 44 |
| 3.1 Διαχείριση πνευμονικής νόσου | 45 |

| | |
|---|----|
| 3.1.1 Κάθαρση αεραγωγών και άσκηση..... | 45 |
| 3.1.2 Βλεννολυτικές και ενυδατικές θεραπείες..... | 45 |
| 3.1.3 Εισπνεόμενα αντιβιοτικά..... | 46 |
| 3.1.4 Μακρολίδες..... | 46 |
| 3.1.5 Αντιφλεγμονώδεις θεραπείες..... | 47 |
| 3.1.6 Μεταμόσχευση πνευμόνων..... | 47 |
| 3.2 Διαχείριση εξωπνευμονικής νόσου..... | 48 |
| 3.3 Θεραπεία της βασικής βλάβης..... | 48 |
| 3.3.1 Γονιδιακή θεραπεία..... | 48 |
| 3.3.2 Θεραπεία μεταλλάξεων πλαισίου ανάγνωσης- μεταφραστικής μηχανής..... | 49 |
| 3.3.3 Θεραπεία ενισχυτή CFTR..... | 50 |
| 3.3.4 Θεραπεία καναλιού ιόντων..... | 51 |
| 4 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ..... | 52 |
| 4.1 Γονιμότητα σε άνδρες με κυστική ίνωση..... | 52 |
| 4.1.1 Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος άρρενος ατόμου και κυστική ίνωση..... | 53 |
| 4.1.2 Παθογένεση..... | 54 |
| 4.1.3 CBAVD..... | 55 |
| 4.1.4 Άλλες ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων..... | 56 |
| 4.1.5 Διαχείριση γονιμότητας σε άνδρες με κυστική ίνωση..... | 56 |
| 4.1.6 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε άνδρες με κυστική ίνωση..... | 57 |
| 4.2 Γονιμότητα σε γυναίκες με κυστική ίνωση..... | 61 |
| 4.2.1 Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου και κυστική ίνωση..... | 61 |
| 4.2.2 Παθογένεση..... | 62 |
| 4.2.3 Θεραπείες γονιμότητας σε γυναίκες..... | 63 |
| 4.2.4 Επιπτώσεις της εγκυμοσύνης στην κυστική ίνωση..... | 65 |
| 4.2.5 Παράγοντες κινδύνου..... | 66 |
| 4.2.6 Διαχείριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με κυστική ίνωση..... | 68 |
| 4.3 Κυστική ίνωση, γονιμοποίηση και γενετικός έλεγχος..... | 74 |
| 4.3.1 Προγεννητική και προ – εμφυτευτική διάγνωση της κυστικής ίνωσης..... | 74 |
| 4.3.2 Συστάσεις για πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο φορέων κυστικής ίνωσης..... | 75 |
| 5 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ: ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟ Η ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟ ΝΟΣΗΜΑ; ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ..... | 76 |

| | |
|---------------------------|----|
| ΕΠΙΛΟΓΟΣ | 82 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 85 |

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Από το γονίδιο στην πρωτεϊνική δομή. (A) Ο CFTR εντοπίζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος (Chromosome, Chr) 7. (B) Το γονίδιο περιέχει 27 εξόνια και εκτείνεται περίπου 190 kb του ανθρώπινου γονιδιωματικού DNA. (C) Το mRNA έχει μήκος 6.2 kb συμπεριλαμβανομένων των μη – μεταφραζόμενων περιοχών. (D) Η πρωτεΐνη σχηματίζει ένα κανάλι χλωριούχου / διττανθρακικού που αποτελείται από πέντε περιοχές: TMD 1 και TMD 2, NBD 1 και NBD 2, και μία RD. (E) Η δομή της ανθρώπινης CFTR πρωτεΐνης σε αποφωσφορυλιωμένη μορφή. (F) Οι 2.075 παραλλαγές του γονιδίου CFTR που έχουν μέχρι στιγμής αναφερθεί αποτελούνται από παρανοηματικές μεταλλάξεις (28.9%), μεταλλάξεις αναγνωστικού πλαισίου (16.1%), μεταλλάξεις ματίσματος (11.1%), και μη – νοηματικές μεταλλάξεις (8.4%), καθώς και διαγραφές / ενθέσεις εντός του πλαισίου ανάγνωσης (2.1%) και μεγάλες διαγραφές / ενθέσεις (2.8%), μεταλλάξεις στην περιοχή του προαγωγού (0.9%) και δυνητικά μη – παθογόνες παραλλαγές (13.0%). Πηγή: Lopes – Pacheco, 2020 21

Εικόνα 2: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με κυστική ίνωση σε διαφορετικές χώρες. (A) Κατανομή σύμφωνα με τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών. (B) Κορυφαίες 10 χώρες με τον υψηλότερο αριθμό εγγεγραμμένων ασθενών. (C) Κατανομή σύμφωνα με τον εκτιμώμενο επιπολασμό ασθενών ανά 100.000 κατοίκους. (D) Κορυφαίες 10 χώρες με τον υψηλότερο αριθμό ασθενών ανά 100.000 κατοίκους. Παγκόσμια κατανομή ανά φύλο (E) και ανά ηλικία (F). Πηγή: Lopes – Pacheco, 2020 23

Εικόνα 3: Δημογραφικά στοιχεία μεταλλάξεων CFTR σε διαφορετικές χώρες. (A) Κατανομή σύμφωνα με το ποσοστό των ασθενών που φέρουν την μετάλλαξη F508del σε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο. (B) Παγκόσμια κατανομή βάσει CF γονότυπου: F508del – ομόζυγοι, F508del – ετερόζυγοι και φορείς μη – F508del μετάλλαξης και στα δύο αλληλόμορφα. (C) Κορυφαίες 25 πιο διαδεδομένες μεταλλάξεις CFTR εξαιρουμένης της F508del λαμβάνοντας υπόψη ολόκληρο τον πληθυσμό με CF. Πηγή: Lopes – Pacheco, 2020 24

Εικόνα 4: Κατηγορίες μεταλλάξεων CFTR και αντίστοιχες θεραπευτικές στρατηγικές. Οι μεταλλάξεις CFTR ομαδοποιούνται σε επτά λειτουργικές κλάσεις, με την προσδοκία ότι ο ίδιος τύπος ρυθμιστή θα ισχύει για όλα τα ελαττώματα της ίδιας κατηγορίας. Οι μεταλλάξεις της κλάσης VII δεν αναμένεται να ανακτηθούν από έναν ρυθμιστή. Μία θεραπευτική στρατηγική για τις μεταλλάξεις της κλάσης VII θα μπορούσε να είναι η διέγερση εναλλακτικών καναλιών χλωριδίου, η γονιδιακή θεραπεία, η γονιδιακή επεξεργασία ή η προσθήκη αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος. Πηγή: De Boeck, 2020 26

Εικόνα 5: Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομής της κυστικής ίνωσης. Η παρουσία δύο μεταλλαγμένων (παθολογικών) γονιδίων (g) απαιτείται για να εμφανιστεί η CF. Κάθε γονέας που φέρει ένα ελαττωματικό γονίδιο (g) και ένα φυσιολογικό γονίδιο (G) θεωρείται φορέας της νόσου. Κάθε παιδί έχει 25% κίνδυνο να κληρονομήσει δύο ελαττωματικά (παθογόνα) γονίδια και να νοσήσει από CF, 25% πιθανότητα να κληρονομήσει δύο φυσιολογικά (λειτουργικά) γονίδια και 50% πιθανότητα να είναι μη – προσβεβλημένος φορέας όπως και οι γονείς του. Πηγή: Leach, 2016 27

Εικόνα 6: Το ελάττωμα της βλεννοκροσσωτής μεταφοράς στην κυστική ίνωση. (α) Σε υγιή κατάσταση, η επαρκής ομοιόσταση της επιφάνειας των αεραγωγών επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά και εξώθηση της βλέννας από τα καλοκοειδή κύτταρα της επιφάνειας των αεραγωγών και τους υποβλεννογόνους αδένες. Η κατάλληλη ρύθμιση του διττανθρακικού και του pH επιτρέπει τον σχηματισμό φυσιολογικής βλέννας, γεγονός που βελτιστοποιεί την κάθαρση των βλεννογόνων και την άμυνα των αεραγωγών. (β) Η εξάντληση του επιφανειακού υγρού των αεραγωγών εμφανίζεται λόγω της απουσίας της – μεσολαβούμενης από CFTR – έκκριση υγρού που συνοδεύεται από τονική απορρόφηση υγρών μέσω του επιθηλιακού καναλιού νατρίου (ENaC). Η – εξαρτώμενη από CFTR – αφυδάτωση της βλέννας μειώνει το βάθος του ASL, συμβάλλοντας τελικά σε στάση της βλέννας. Επιπρόσθετα, η μειωμένη μεταφορά διττανθρακικού συμβάλλει σε ένα πιο όξινο pH. Αυτά τα συμβάντα συμβάλλουν σε ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον των αεραγωγών που επιταχύνει περαιτέρω την παθογένεση. Πηγή: Ratjen et al., 2015 32

Εικόνα 7: Διάγνωση κυστικής ίνωσης. Μέτρησης ρινικής διαφοράς δυναμικού. Αντιπροσωπευτικός εντοπισμός ρινικής διαφοράς δυναμικού από υγιή άτομα – ελέγχου (μπλε) και ασθενείς με κυστική ίνωση (κόκκινο). Στο ρινικό βλεννογόνο διαχέονται διαδοχικά τα ακόλουθα διαλύματα: διάλυμα Ringer (ισοτονικό διάλυμα συγγενές με τα σωματικά υγρά), διάλυμα Ringer με αμιλορίδη για το μπλοκάρισμα του επιθηλιακού καναλιού νατρίου (Epithelial sodium channel, ENaC), διάλυμα ελεύθερης – χλωρίου αμιλορίδη, διάλυμα ελεύθερης – χλωρίου αμιλορίδη και ισοπροτερενόλη για την ενεργοποίηση του CFTR και τέλος προσθήκη ATP για την ενεργοποίηση της μη – εξαρτώμενης από CFTR μεταφοράς ανιόντων. Η αλλαγή στη διαφορά δυναμικού μετά την προσθήκη αμιλορίδης χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της μεταφοράς νατρίου, η οποία είναι αυξημένη στην κυστική ίνωση. Η αλλαγή στη διαφορά δυναμικού με την ελεύθερη – χλωρίου ισοπροτερενόλη χρησιμοποιείται για την μέτρηση της εξαρτώμενης από CFTR μεταφοράς ανιόντων, η οποία μειώνεται στην κυστική ίνωση. Ασθενείς με ήπιους φαινότυπους κυστικής ίνωσης εμφανίζουν γενικά ενδιάμεσα αποτελέσματα. Πηγή: Ratjen et al., 2015 39

Εικόνα 8: Μοριακή διερεύνηση για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης σε τρία στάδια. Η ευαισθησία αναφέρεται σε ποσοστό ανίχνευσης παραλλαγών σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Πηγή: Bienvenu et al., 2020 40

Εικόνα 9: Σπερμοδιάγραμμα που πραγματοποιήθηκε σε 34χρονο ασθενή με κυστική ίνωση και αζωοσπερμία. Πηγή: Casciaro et al., 2015 53

Εικόνα 10: Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Πηγή: <http://somakid.wikidot.com/man> 54

Εικόνα 11: Τεχνικές συλλογής σπέρματος (Α) Διαδερμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (Percutaneous Testicular Aspiration, TESA) που πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία, (Β) Διαδερμική βιοψία όρχεως, (Γ) Εξαγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (Testicular Sperm Extraction, TESE), (Δ) Καλλιέργεια ωοκυττάρων. Πηγή: Casciaro et al., 2015 59

| | |
|--|----|
| Εικόνα 12: Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Πηγή: Casciaro et al., 2015 | 60 |
| Εικόνα 13: Γυναικείο Αναπαραγωγικό Σύστημα. Πηγή: http://somakid.wikidot.com/wom | 62 |
| Εικόνα 14: In vitro γονιμοποίηση. Πηγή: https://www.quora.com | 64 |
| Εικόνα 15: Σχηματική απεικόνιση του μεγέθους της επίδρασης του μεταλλαγμένου CFTR αλληλομόρφου (Μεντελικού τύπου) έναντι των περιβαλλοντικών επιρροών και των γονιδιακών τροποποιητών για ποικίλα οργανικά συστήματα..... | 75 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| | |
|------------------|--|
| ABC transporters | ATP binding cassette transporters |
| ACT | Airway Clearance Therapy |
| AREST – CF | Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis |
| ASL | Airway Surface Liquid |
| CBAVD | Congenital Bilateral Absence of the Vans Deferens |
| CFTR | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator |
| CF | Cystic Fibrosis |
| Chr | Chromosome |
| CVS | Chorionic Villus Sample |
| ENaC | Epithelial Sodium Channel |
| ER | Endoplasmic Reticulum |
| FSH | Follicle Stimulation Hormone |
| FVC | Forced Vital Capacity |
| ICSI | IntraCytoplasmic Sperm Injection |
| IRT | Immunoreactive Trypsinogen |
| IVF | In Vitro Fertilization |
| LCI | Lung Clearance Index |
| LH | Luteinizing Hormone |
| MCT | Mucociliary Transport |
| MESA | Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration |
| NBD | Nucleotide Binding Domains |
| NBS | Newborn Screening |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| OGTT | Oral Glucose Tolerance Test |
| PESA | Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration |
| PK | Protein Kinase |
| PTCs | Premature Termination Codons |
| RD | Regulatory Domain |
| TESA | Percutaneous Testicular Aspiration |
| TESE | Testicular Sperm Extraction |
| TMD | Transmembrane Domains |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυστική ίνωση είναι μία κληρονομική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας, που σταδιακά μπορεί να προκαλέσει την ανεπάρκεια πολλών οργάνων του σώματος, όπως προοδευτική βλάβη του αναπνευστικού συστήματος και χρόνια προβλήματα του πεπτικού συστήματος. Παλαιότερα, θεωρούνταν θανατηφόρα νόσος της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, με τις βελτιωμένες θεραπείες και την καλύτερη διαχείριση της νόσου, πολλοί άνθρωποι με κυστική ίνωση επιβιώνουν και μετά την ενηλικίωση. Στους ενήλικες, η κυστική ίνωση επηρεάζει επιπρόσθετα και το αναπαραγωγικό σύστημα. Οι περισσότεροι άνδρες με κυστική ίνωση έχουν συγγενή διμερή απουσία των σπερματικών πόρων (CBAVD) και αδυνατούν να τεκνοποιήσουν, ενώ οι γυναίκες παρόλο που δεν παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας, εμφανίζουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Η καλύτερη κατανόηση της νόσου και η εφαρμογή αυτής της γνώσης συμβάλλουν στη σταθερή βελτίωση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων με κυστική ίνωση. Πολλά νέα φάρμακα μελετώνται, τα οποία μπορούν να βοηθήσουν άτομα που πάσχουν από κυστική ίνωση. Μεταξύ των πιο συναρπαστικών εξελίξεων, είναι αυτά που έχουν σχεδιαστεί και επικεντρώνονται στη διόρθωση του κύριας γενετικής βλάβης του γονιδίου της CFTR πρωτεΐνης. Η κυστική ίνωση θεωρείται ένα μονογονιδιακό νόσημα, που ακολουθεί σύμφωνα με την Μεντελική κληρονομικότητα τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονόμησης, με πολυάριθμες μεταλλάξεις που παρουσιάζουν γεωγραφική ετερογένεια. Η ύπαρξη ποικίλου αριθμού φαινοτύπων και σοβαρότητας των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, υποδεικνύει τα τελευταία χρόνια, την επίδραση περιβαλλοντικών και γονιδιακών τροποποιητών. Η τεχνολογία αλληλούχισης νέας γενιάς, έχει επιτρέψει ευρείας κλίμακας μελέτες ανάλυσης του γονιδιώματος και οδήγησε στην ταυτοποίηση παραλλαγών νέων γονιδίων που φαίνεται να επηρεάζουν την έκφραση και λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης.

Λέξεις – κλειδιά: κυστική ίνωση, CFTR, μεταλλάξεις, γονιδιακοί τροποποιητές, γονιμότητα, έκβαση εγκυμοσύνης, αναπαραγωγή

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a heritable disease, characterized by the accumulation of viscous and sticky mucus, which can gradually cause systemic organ deficiency, such as progressive respiratory tract damage and chronic gastrointestinal problems. Until recently, cystic fibrosis was considered a lethal childhood disease, whose patients couldn't survive. However, improved therapeutic options and optimal disease management has led to prolonged survival, with patients surviving past adolescence. In adults, cystic fibrosis affects the reproductive system. Most men with cystic fibrosis have a congenital bilateral absence of the seminal vesicles (CBAVD) and are unable to have children, while women, although not faced with fertility issues, they suffer from complications during pregnancy. Better understanding of the disease along with knowledge implementation contribute towards lifespan extension in cystic fibrosis patients. Additionally, improved drug design serves as a significant aid for cystic fibrosis patients. One of the most important therapeutic interventions is CFTR protein repair. Cystic fibrosis is considered a single-gene disorder, which according to Mendelian heredity follows the autosomal recessive type of inheritance, with numerous mutations of increased geographical heterogeneity. The existence of multiple phenotypes and clinical feature severity indicates a combined effect of environmental and genetic factors in the disease. Next generation sequencing has enabled genome-wide association studies and led to the identification of new variants in genes that appear to affect CFTR protein expression levels and function.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR, mutations, gene modifiers, fertility, pregnancy outcome, reproduction

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυστική ίνωση (Cystic Fibrosis, CF) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς είναι μία χρόνια, προοδευτική, απειλητική για τη ζωή και συχνά θανατηφόρος γενετική νόσος. Εμφανίζει αυξημένη συχνότητα σε παιδιά και ενήλικες, με ποικίλα συμπτώματα διαφορετικής βαρύτητας και επιδέχεται εξατομικευμένη θεραπεία (Malliori, 2014). Σύμφωνα με στοιχεία του Ιδρύματος για την Κυστική Ίνωση, είναι καταγεγραμμένοι περίπου 30.000 Αμερικανοί, 3.000 Καναδοί και 20.000 Ευρωπαίοι με κυστική ίνωση. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε λευκούς, οι πρόγονοι των οποίων κατάγονται από τη Βόρεια Ευρώπη, αν και επηρεάζει όλες τις φυλές και τις εθνικότητες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες γεννιούνται ετησίως 2.500 περίπου βρέφη με κυστική ίνωση και περίπου 1 στους 20 Αμερικανούς είναι φορέας ενός ελαττωματικού γονιδίου που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (Davies et al., 2007). Στην Ελλάδα, εκτιμάται ότι, λόγω της απουσίας συστηματικού ελέγχου, γεννιούνται ετησίως 50-60 πάσχοντα παιδιά με κυστική ίνωση (1/2000 γεννήσεις) και οι φορείς αποτελούν ποσοστό της τάξης του 4% – 5% του πληθυσμού (Davies et al., 2007; Leach, 2016). Στον ελλαδικό χώρο, περίπου 500.000 Έλληνες είναι φορείς και εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 800 ασθενείς.

Πρόκειται για μία πολύπλοκη και πολυσυστηματική νόσο, η οποία προκαλείται από ένα ελαττωματικό γονίδιο. Επηρεάζει τους βλεννογόνους αδένες του σώματος, ιδιαίτερα εκείνους του αναπνευστικού και του πεπτικού συστήματος των παιδιών και των νεαρών ενηλίκων ατόμων. Ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του παραγόμενου πρωτεϊνικού προϊόντος, προσβάλλονται κυρίως οι πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα. Αποφράσσονται από μία παχύρρευστη και κολλώδη βλέννα με αποτέλεσμα χρόνιες μολύνσεις και φλεγμονές στους πνεύμονες, αλλά και δυσκολία κατά την πέψη. Με την εξέλιξη της νόσου, οι πνεύμονες αποφράσσονται ολοένα και περισσότερο, φλεγμαίνουν, τραυματίζονται και γεμίζουν ουλές, γεγονός που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Στη νόσο εμπλέκονται επίσης και οι ιδρωτοποιοί αδένες και το αναπαραγωγικό σύστημα (Davies et al., 2007; Leach, 2016).

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων με Κυστική Ίνωση εντοπίζεται μέσω των προσυμπτωματικών δοκιμασιών ανίχνευσης που πραγματοποιούνται σύντομα μετά τη γέννηση. Μία σειρά από θεραπείες είναι διαθέσιμες ώστε να συμβάλλουν στη μείωση των

προβλημάτων που προκαλούνται από αυτή την κατάσταση. Οι προοπτικές για την Κυστική Ίνωση έχουν βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, λόγω των νέων θεραπευτικών στρατηγικών, αν και η πλειοψηφία των πασχόντων ατόμων έχει μικρότερο, από το μέσο όρο, προσδόκιμο ζωής. Κατά μέσο όρο, τα άτομα με Κυστική Ίνωση έχουν προσδόκιμο ζωής περίπου τα 30 έτη. Σήμερα, το ήμισυ περίπου των ατόμων με Κυστική Ίνωση θα ξεπεράσουν τα 40 έτη, ενώ δεν αποκλείεται, τα παιδιά που γεννιούνται με τη νόσο τον 21^ο αιώνα, να ξεπεράσουν τα 50 έτη επιβίωσης (Davies et al., 2007; Dodge et al., 2007; Leach, 2016).

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

1.1 Ιστορική αναδρομή της κυστικής ίνωσης

Η ιστορία της κυστικής ίνωσης είναι τόσο παλιά όσο και το ανθρώπινο γένος (Busch, 1995). Οι θάνατοι που προκαλούνταν από την CF αποδίδονταν συνήθως σε διαφορετικές αιτίες, έως ότου να αναγνωριστεί ως οντότητα στην ιατρική κοινότητα. Ως εκ τούτου, ο ακριβής αριθμός των ατόμων με CF, παγκοσμίως, δεν είναι σαφής. Η έλλειψη επαρκών διαγνωστικών μεθόδων και αποτελεσματικής θεραπείας καθιστούν επίσης δύσκολη την επιβίωση και ο αριθμός των φορέων παρουσιάζει αυξητική τάση (Perez – Frias et al., 2019).

Ο Estivill και οι συνεργάτες του εκτιμούν ότι η CF είχε ενδεχομένως εμφανιστεί στην Ευρώπη πριν από 52.000 χρόνια περίπου (Quinton, 1999). Οι πρώτες καταγραφές, πολύ πριν αναγνωριστεί ως παθολογική οντότητα, αναφέρονται στην αρχαία λαογραφία της Βόρειας Ευρώπης, καθώς και σε ένα γερμανικό κείμενο του 15^ο αιώνα (Codex Latinus Monacensis, 849). Πρόκειται για τα πρώτα τεκμηριωμένα έγγραφα που συσχέτιζαν την αλμυρή γεύση του ιδρώτα με πιθανή νόσο, κοινώς σήμερα γνωστή ως κυστική ίνωση (Perez – Frias et al., 2019).

Η πρώτη μακροσκοπική και παθολογική περιγραφή της νόσου αποδίδεται στον Ολλανδό ανατόμο και βοτανολόγο Peter Pauw, ο οποίος το 1595 πραγματοποιώντας αυτοψία σε ένα 11χρονο κορίτσι, περιέγραψε την παρουσία ενός διογκωμένου, σκληρυσμένου, λευκού χρώματος – παγκρέατος και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή ήταν και η αιτία θανάτου. Λίγα χρόνια αργότερα (1764), οι Nils Rosen von Rosenstein και C. Linnaeus περιέγραψαν ένα προφίλ ασθενών που χαρακτηρίζονταν από διάρροια, δυστροφία και αδυναμία, οίδημα στα άκρα και επιπλέον διευρυμένη κοιλιακή κοιλότητα με σκληρυσμένο πάγκρεας (Rosen von Rosenstein, 1764).

Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την πρώτη περιγραφή της νόσου, θεωρείται ότι οι Blackfan και Wolbach (1933), είχαν την πρώτη επιστημονική περιγραφή της CF στον 20^ο αιώνα (Blackfan and Wolbach, 1933). Ωστόσο, η παγκρεατική νόσος και η βρογχιεκτασία αποδόθηκαν απλώς σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Α. Το 1936, ο Guido Fanconi συσχέτισε την κοιλιοκάκη με την CF και τη βρογχεκτασία (Fanconi et al., 1936). Ωστόσο, η πρώτη περιγραφική συσχέτιση μεταξύ της πρακτικής και της

ιστοπαθολογίας της CF ως ανεξάρτητη οντότητα πραγματοποιήθηκε από την Dorothy Andersen, η οποία το 1938 δημοσίευσε μία λεπτομερή ανασκόπηση των συμπτωμάτων της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της συσχέτισης με τον ειλεό του μηκωνίου (meconium ileus). Την αποκάλεσε «κυστική ίνωση του παγκρέατος», διάγνωση η οποία μπορεί να γίνει μόνο με εξέταση των παγκρεατικών ενζύμων ή μικροσκοπική εξέταση του παγκρέατος (Andersen, 1938).

Έως το 1944, ήταν πλέον σαφές ότι η CF δεν επηρέαζε μόνο το πάγκρεας, αλλά και άλλα όργανα, όπως οι πνεύμονες. Ως εκ τούτου, ο Sidney Farber, βάσει των ευρημάτων που κατέγραψε κατά τις αυτοψίες νεκρών ατόμων επινόησε τον όρο «βλεννοκοκκίαση». Την όρισε ως μία συστηματική νόσο που επηρέαζε πολλαπλά όργανα (Farber, 1943). Το 1946, οι Andersen και Hodges μελετώντας 47 οικογένειες ασθενών με CF, συμπέραναν ότι η νόσος είχε αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομησης σύμφωνα με τα Μεντελιανά πρότυπα (Andersen and Hodges, 1946).

Το 1952, ο Bodian ανέπτυξε μία θεωρία σχετικά με την παθογένεση, υποδηλώνοντας ότι οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο πάγκρεας, στους πνεύμονες και στο ήπαρ οφείλονταν σε παχύρρευστες ανώμαλες εκκρίσεις που έφραζαν τις εκκριτικές οδούς των εξωκρινών αδένων (Bodian, 1952). Περιέγραψε επίσης για πρώτη φορά την εστιακή χολική κίρρωση, αλλοίωση που προκαλεί στο ήπαρ η κυστική ίνωση.

Ένα χρόνο αργότερα, το 1953 χαρακτηρίστηκε ως μία σημαντική χρονιά για την κατανόηση της CF με την ανίχνευση ανωμαλιών στους ιδρωτοποιούς αδένες, από τον Paul di Sant' Agnese, ο οποίος σε συνεργασία με τους Harry Schwachman και Dorothy Andersen ίδρυσαν το Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης και Φροντίδας στις Η.Π.Α. Ήταν επίσης ο πρώτος που χρησιμοποίησε την εισπνεόμενη πενικιλίνη για τη θεραπεία της νόσου (Di Sant' Agnese and Andersen, 1946). Παράλληλα, το 1949, έπειτα από ένα μεγάλο κύμα καύσωνα, που είχε ως αποτέλεσμα να υποφέρουν πολλοί ασθενείς με CF από αφυδάτωση έως υποχλωραιμική αλκάλωση και θερμοπληξία, οι Di Sant' Agnese και Andersen συμπέραναν ότι η αιτία των υπερβολικών απωλειών ήταν η ανώμαλη απομάκρυνση του χλωρίου μέσω του ιδρώτα. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη της πρώτης διαγνωστικής δοκιμασίας, το τεστ ιδρώτα (Darling et al., 1953).

Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών '50 και '60, αν και η βασική αιτία των αλλοιώσεων ήταν άγνωστη, ο Shwachman ήταν ο πρώτος που καθιέρωσε ένα σύστημα ταξινόμησης

της κλινικής σοβαρότητας της CF (Shwachman and Kulezyski, 1958), το οποίο εξακολουθεί να χρησιμοποιείται (Stollar et al., 2011). Η τεχνική που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε από τους Bishop και Koop, γνωστή ως ειλεοστομία, τους βοήθησε να σώσουν πολλές ζωές (Bishop and Koop, 1957). Ο αυτοσωμικός τύπος κληρονομικότητας της κυστικής ίνωσης υποδείχθηκε από τον γενετιστή Fred Allen (Steinberg et al., 1956) και επαληθεύτηκε το 1973 από τον PM Connealy (Conneally et al., 1973).

Στη δεκαετία του 1980, οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι η κακή λειτουργία του επιθηλιακού ιστού ήταν συχνή σε όλα τα όργανα που επηρεάζονταν από την CF, καθώς και ότι το επιθήλιο των ασθενών ήταν αδιαπέραστο από τα ιόντα του χλωρίου (Knowles et al., 1981). Το 1983, ο Quinton εξήγησε ότι η αιτία για τον αλμυρό ιδρώτα στους ασθενείς με CF ήταν το αποτέλεσμα της αδυναμίας του επιθηλιακού ιστού να απορροφήσει το χλώριο και το νάτριο, με αποτέλεσμα την υπερβολική κατακράτησή τους στον ιδρώτα (Quinton, 1983).

Το 1985, ταυτοποιήθηκε το υπεύθυνο γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 7. Στο τέλος της δεκαετίας αποδείχθηκε ότι η CF είναι αποτέλεσμα της κακής λειτουργίας του – εξαρτώμενου από cAMP – καναλιού του χλωρίου (Tsui et al., 1985). Η επιβεβαίωση και η ταυτοποίηση του γονιδίου και της κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης (CFTR) έγινε το 1989 από τους Lap – Chee Tsui, John Riordan και Francis S Collins (Kerem et al., 1989; Riordan et al., 1989; Rommens et al., 1989). Το 1991, βρέθηκε ότι η CFTR πρωτεΐνη σχηματίζει ένα κανάλι χλωρίου για το άνοιγμα του οποίου απαιτείται υδρόλυση του ATP (Anderson et al., 1991). Με την ταυτοποίηση του *CFTR* γονιδίου, άνοιξαν νέα ερευνητικά μονοπάτια και χρησιμοποιήθηκαν πειράματα με γενετικά τροποποιημένους αρουραίους, καθώς και μελέτες μεταλλάξεων και αναλύσεων λειτουργικότητας της CFTR πρωτεΐνης στα επιθηλιακά κύτταρα (Perez – Frias et al., 2019).

1.2 Γενετική της κυστικής ίνωσης

1.2.1 CFTR γονίδιο και mRNA

Η CF είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου *CFTR*. Το γονίδιο *CFTR* εδράζεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 7, στη θέση 7q31.2 (Εικόνα 1). Περιέχει 27 εξόνια μήκους 190 kb που κωδικοποιούν ένα ώριμο *CFTR* mRNA μήκους 6.2 kb, το οποίο με τη σειρά του μεταφράζεται και δίνει μία γλυκοπρωτεΐνη μήκους 1.480 αμινοξέων (Lopes – Pacheco, 2020).

Περισσότερες από 2.000 παραλλαγές του *CFTR* γονιδίου έχουν αναφερθεί στη Βάση Δεδομένων (Cystic Fibrosis Mutation Database, CFTR1). Πολλές από αυτές δεν προκαλούν αλλοιώσεις σε επίπεδο mRNA ή πρωτεΐνης, ούτε κλινικά συμπτώματα. Το 2010, στα πλαίσια αναβάθμισης η CFTR1 συνδέθηκε στη νέα βάση δεδομένων για την κυστική ίνωση (Clinical and Functional TRanslation of CFTR, CFTR2), η οποία στοχεύει στην παροχή κλινικών και λειτουργικών πληροφοριών για τις *CFTR* μεταλλάξεις. Έως σήμερα, 432 παραλλαγές έχουν προστεθεί στη Βάση Δεδομένων CFTR2, εκ των οποίων οι 352 έχουν βρεθεί να ευθύνονται για τη νόσο, ενώ 46 έχουν δείξει μεταβαλλόμενες κλινικές συνέπειες (Lopes – Pacheco, 2020). Πολλές άλλες παραλλαγές εξακολουθούν να μην έχουν χαρακτηριστεί, και *in silico* εργαλεία μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόβλεψη των επιπτώσεών τους (Michels et al., 2019; Pereira et al., 2019). Επιπρόσθετα, ορισμένες παραλλαγές ενδέχεται, ενώ δεν είναι παθογόνες, όταν αθροίζονται δύο ή περισσότερες μεταλλάξεις *in cis* στο γονίδιο, να προκαλούν ποικίλους κλινικούς φαινοτύπους (Diana et al., 2016; Pereira et al., 2019).

1.2.2 CFTR πρωτεΐνη

Το *CFTR* mRNA μεταφράζεται σε μία πρωτεΐνη 1.480 αμινοξέων (168.173 Da). Η πρωτεΐνη υφίσταται μετά – μεταφραστικές τροποποιήσεις τόσο στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Endoplasmic Reticulum, ER), όσο και στο σύμπλεγμα Golgi. Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη υπόκειται αρχικά σε αναδίπλωση και γλυκοζυλίωση και στη συνέχεια εισέρχεται στο σύμπλεγμα Golgi, όπου γλυκοζυλιώνεται πλήρως. Εξέρχεται από το σύμπλεγμα Golgi και απελευθερώνεται στην κυτταρική μεμβράνη διαφόρων τύπων επιθηλιακών κυττάρων

(π.χ. αναπνευστικό επιθήλιο, ιδρωτοποιοί αδένες, εξωκρινές πάγκρεας, ήπαρ, αναπαραγωγικό σύστημα), όπου δρα ως πρωτεϊνικός διάυλος χλωριούχου και διττανθρακικού (Kim and Skach, 2012; Lukacs and Verkman, 2012).

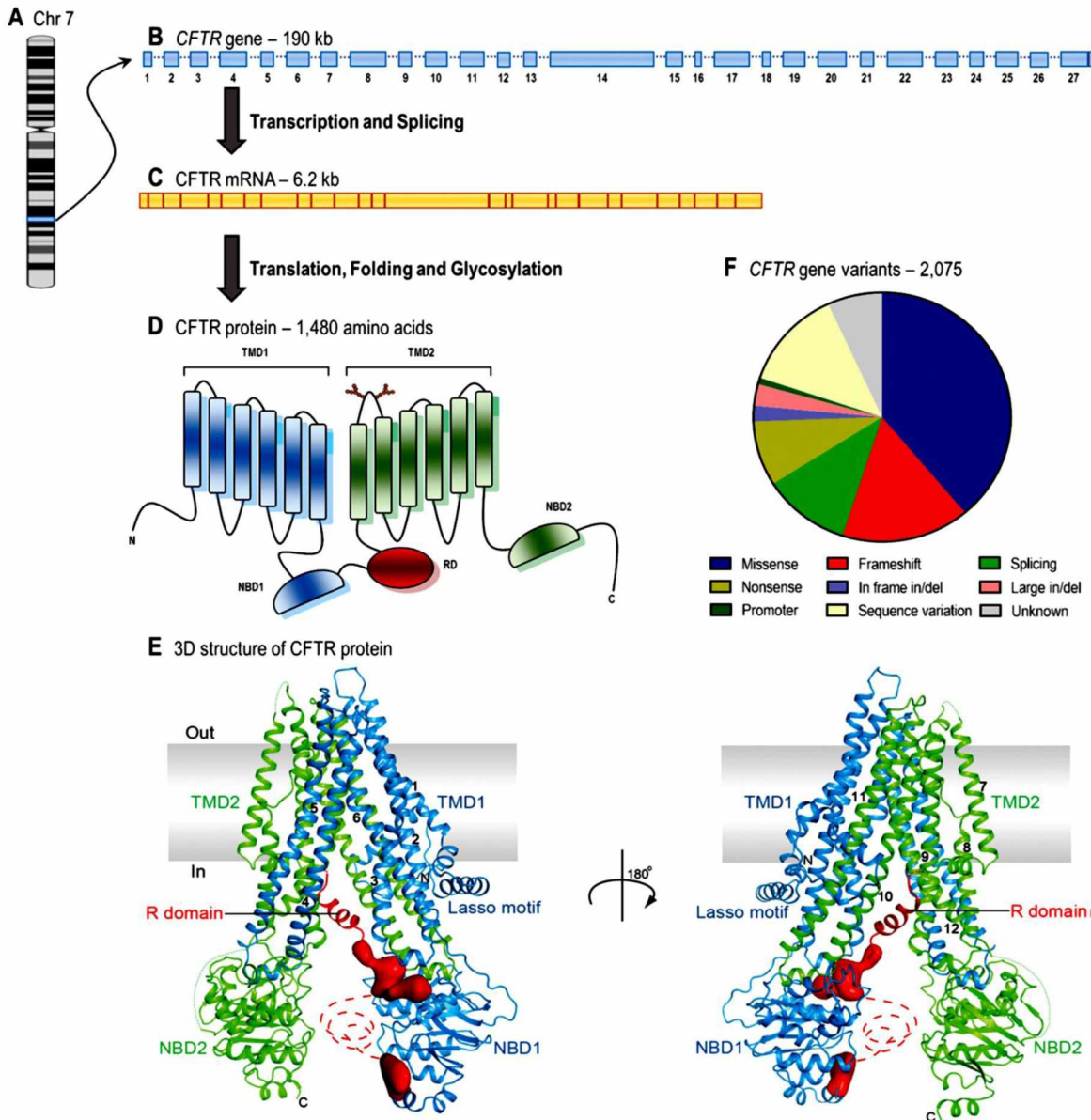
Η CFTR πρωτεΐνη ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που ονομάζονται ATP Binding Cassette transporters (ABC transporters) και λειτουργούν ως διάυλοι χλωρίου. Χαρακτηρίζεται δομικά από πέντε διακριτές περιοχές (Lopes – Pacheco, 2020):

- Δύο διαμεμβρανικές περιοχές (TransMembrane Domains, TMD1 και TMD2), εκ των οποίων η κάθε μία περιλαμβάνει έξι διαμεμβρανικά τμήματα με τη μορφή α – έλικας
- Δύο περιοχές δέσμευσης νουκλεοτιδίων (Nucleotide Binding Domains, NBD1 και NBD2)
- Μία ρυθμιστική περιοχή (Regulatory Domain, RD), η οποία συνδέει τα δύο ομόλογα τμήματα NBD1 και NBD2

Τα διαμεμβρανικά τμήματα συνδέονται με τρεις εξωκυτταρικούς και δύο ενδοκυτταρικούς βρόχους σε κάθε TMD, και παίζουν κρίσιμο ρόλο στη δημιουργία της CFTR πρωτεΐνης, καθώς και στην μετα – μεταφραστική αναδίπλωσή της: ενέργειες που απαιτούνται για τη σταθεροποίηση της διαμόρφωσής της (Kim and Skach, 2012). Επιπρόσθετα, ο τέταρτος εξωκυτταρικός βρόχος διαθέτει δύο N – συνδεόμενες θέσεις γλυκοζυλίωσης (N894 και N900), οι οποίες αξιολογούνται από τον έλεγχο ποιότητας του ενδοπλασματικού δικτύου κατά την αναδίπλωση της πρωτεΐνης. Οι εν λόγω θέσεις τροποποιούνται κατά τη διέλευση της πρωτεΐνης από το σύμπλεγμα Golgi και μπορούν να αλληλεπιδράσουν με εξωκυτταρικά μακρομόρια όταν η πρωτεΐνη βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη (Plasma Membrane, PM) (Lukacs and Verkman, 2012).

Τα NBDs και η RD εκτίθενται στο κυτταρόπλασμα και είναι πλούσια σε φορτισμένα αμινοξικά κατάλοιπα. Τα NBDs παρουσιάζουν υψηλά συντηρημένη αλληλουχία για πρόσδεση στο ATP και υδρόλυση. Η RD περιοχή περιέχει πολλαπλές συναινετικές αλληλουχίες που φέρουν σερίνες και θρεονίνες για φωσφορυλίωση από τις πρωτεϊνικές κινάσες A και C (Protein Kinase, PK, [PKA, PKC]). Το ATP και η – εξαρτώμενη από cAMP – φωσφορυλίωση από τις PKA / PKC προκαλούν μεταβολές στη διαμόρφωση της

CFTR πρωτεΐνης, επιτρέποντας την αγωγιμότητα των ανιόντων μέσω του πόρου για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας και της φυσιολογικής σύστασης της βλέννας (Saint – Criq and Gray, 2017).



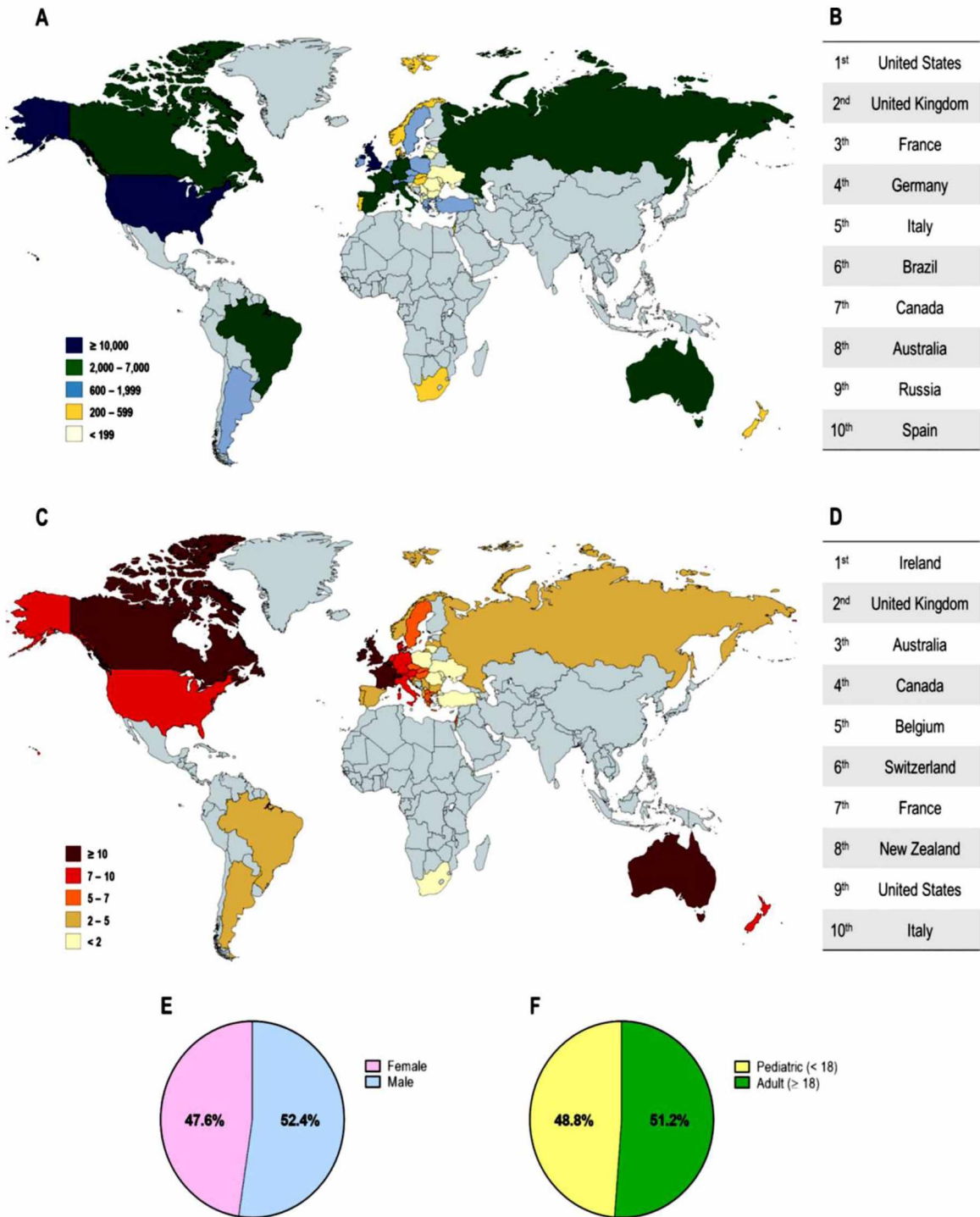
Εικόνα 1: Από το γονίδιο στην πρωτεΐνη. (A) Το *CFTR* γονίδιο εδράζεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος (Chromosome, Chr) 7. (B) Το γονίδιο περιέχει 27 εξόνια και εκτείνεται περίπου 190 kb του ανθρώπινου γενομικού DNA. (C) Το mRNA έχει μήκος 6.2 kb συμπεριλαμβανομένων των μη – μεταφραζόμενων περιοχών. (D) Η πρωτεΐνη σχηματίζει ένα κανάλι γλωριούχου / διττανθρακικού που αποτελείται από πέντε περιοχές: TMD1 και TMD2, NBD1 και NBD2, και μία RD περιοχή. (E) Η δομή της ανθρώπινης CFTR πρωτεΐνης σε αποφωσφορυλιωμένη 3D μορφή. (F) Οι 2.075 έως σήμερα παραλλαγές του γονιδίου *CFTR*

κατανέμονται ως εξής: παρανοηματικές μεταλλάξεις (38.9%), μεταλλάξεις μετατόπισης του πλαισίου ανάγνωσης (16.1%), μεταλλάξεις ματίσματος (11.1%), και μη – νοηματικές μεταλλάξεις (8.4%). Διαγραφές ή ενθέσεις εντός πλαισίου ανάγνωσης (2.1%) και μεγάλης έκτασης (2.8%), μεταλλάξεις στην περιοχή του υποκινητή (0.9%) και πιθανώς μη – παθογόνες παραλλαγές (13.0%) (CFTR1 βάση δεδομένων). Πηγή: *Lopes – Pacheco, 2020*

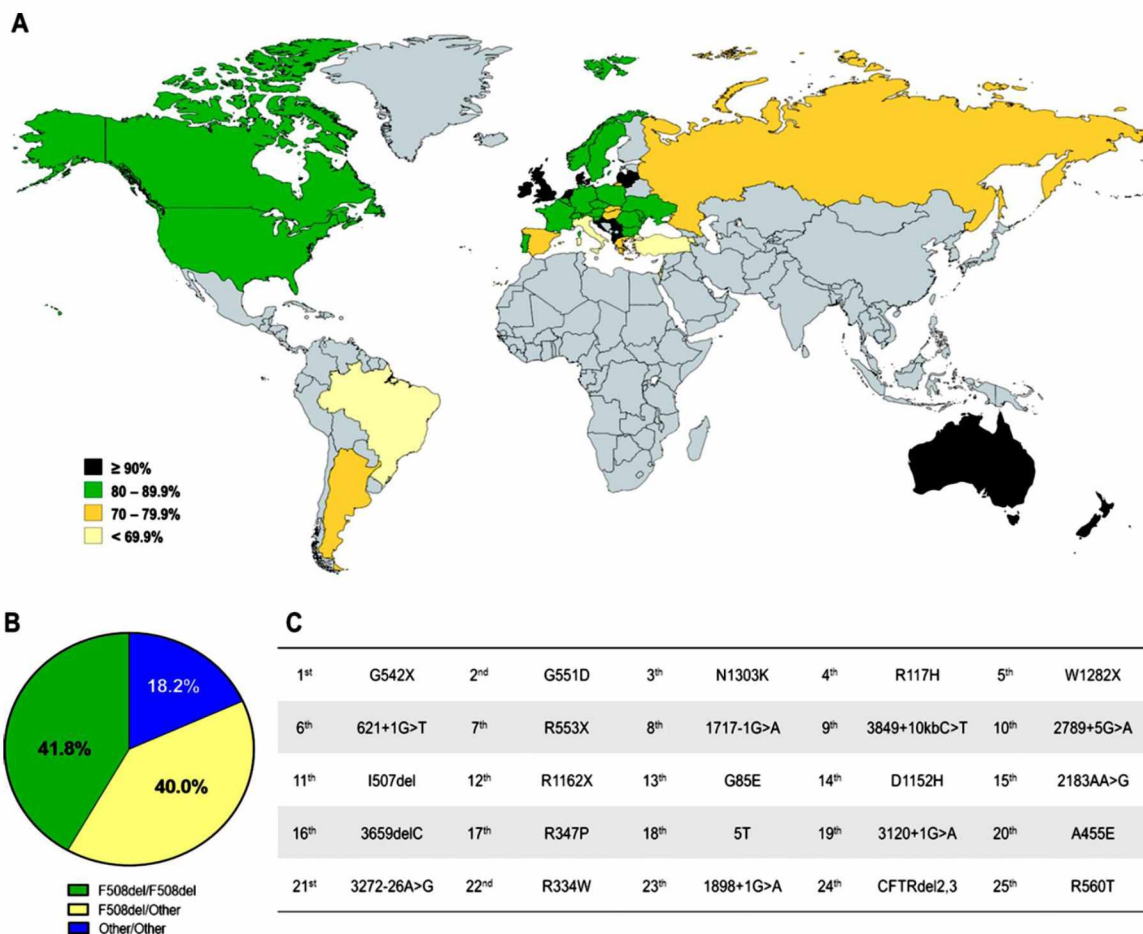
1.2.3 Μεταλλάξεις στην κυστική ίνωση

Η CF επηρεάζει πάνω από 90.000 άτομα και παρουσιάζει ετερογενή κατανομή παγκοσμίως (Εικόνα 2). Όπως προαναφέρθηκε, η CF οφείλεται σε μοριακές βλάβες που προκαλούνται από μεταλλάξεις του *CFTR* γονιδίου. Η επικρατέστερη μετάλλαξη αντιστοιχεί σε μία διαγραφή τριών ζευγών βάσεων στο κωδικόνιο 508 (F508del ή ΔF508 ή Delta F508 – DF 508) του γονιδίου, η οποία οδηγεί σε απώλεια ενός αμινοξέος (φαινυλαλανίνη) από την πρωτεΐνη CFTR. Η F508del επηρεάζει περίπου το 82% του πληθυσμού με CF (Εικόνα 3). Στην Ελλάδα, η συχνότητα της συγκεκριμένης μετάλλαξης εκτιμάται σε ποσοστό της τάξης 50 – 55% (Lopes – Pacheco, 2020; Malliori, 2014). Η μετάλλαξη F508del οδηγεί σε εσφαλμένη αναδίπλωση της CFTR πρωτεΐνης, η οποία γίνεται αντιληπτή κατά τον ποιοτικό έλεγχο του ER, με αποτέλεσμα την αποικοδόμησή της από τα πρωτεασώματα (Lopes – Pacheco, 2020). Ωστόσο, ένα μικρό κλάσμα της παραλλαγμένης πρωτεΐνης ενδέχεται να «ξεφύγει» από τα σημεία ελέγχου και να φτάσει στην πλασματική μεμβράνη, όπου αποτελεί έναν ελαττωματικό δίαυλο με αποτέλεσμα σημαντική μείωση της πρωτεϊνικής σταθερότητας (Okuyoneda et al., 2010).

Η μετάλλαξη F508del αντιπροσωπεύει το 70% περίπου των CF αλληλομόρφων και οι υπόλοιπες μεταλλάξεις συγκεντρώνουν το υπόλοιπο 30%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι σπάνιες ή παρουσιάζουν συγκεκριμένη κατανομή σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές. Επιπρόσθετα, έχουν ποικίλες επιπτώσεις στην λειτουργία της πρωτεΐνης οδηγώντας σε διαφορετικούς φαινοτύπους της νόσου. Σημειώνεται ότι, έξι μόνο μεταλλάξεις παρουσιάζουν επιπολασμό $\geq 1\%$, ενώ 50 περίπου μεταλλάξεις έχουν επιπολασμό $\geq 0.1\%$ λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο του πληθυσμού με CF (Εικόνα 3) (Lopes – Pacheco, 2020). Ειδικότερα για τον πληθυσμό της Ελλάδας έχουν καταγραφεί 15 περίπου μεταλλάξεις (Malliori, 2014).



Εικόνα 2: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με κυστική ίνωση σε διάφορες χώρες. **(Α)** Κατανομή σύμφωνα με τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών. **(Β)** Κορυφαίες 10 χώρες με τον υψηλότερο αριθμό εγγεγραμμένων ασθενών. **(C)** Κατανομή σύμφωνα με τον εκτιμώμενο επιπολασμό των ασθενών ανά 100.000 κατοίκους. **(D)** Κορυφαίες 10 χώρες με τον υψηλότερο αριθμό ασθενών ανά 100.000 κατοίκους. Παγκόσμια κατανομή ανά φύλο **(E)** και ανά ηλικία **(F)** (Δεδομένα από τελευταίες καταγραφές ασθενών 2018-2019 σε Αργεντινή, Αυστραλία, Βραζιλία, Καναδά, Ευρώπη, Νέα Ζηλανδία, Ν. Αφρική, UK, Η.Π.Α). Πηγή: *Lopes – Pacheco, 2020*



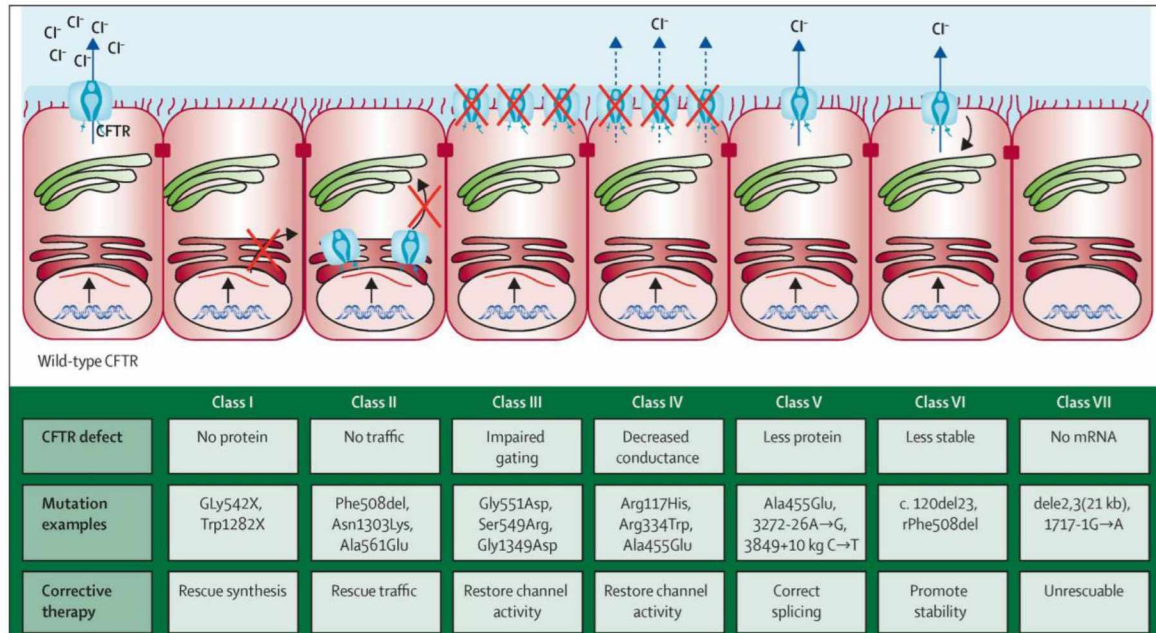
Εικόνα 3: Δημογραφικά στοιχεία για τις CFTR μεταλλάξεις σε διάφορες χώρες. **(Α)** Κατανομή σύμφωνα με το ποσοστό των ασθενών που φέρουν την μετάλλαξη F508del σε ένα τουλάχιστον αλληλόμορφο. **(Β)** Παγκόσμια κατανομή βάσει του CF γονότυπου: F508del – ομόζυγοι, F508del – ετερόζυγοι και φορείς μη – F508del μετάλλαξης και στα δύο αλληλόμορφα. **(C)** Κορυφαίες 25 συχνότερες CFTR μεταλλάξεις εξαιρουμένης της F508del λαμβάνοντας υπόψη ολόκληρο το σύνολο του πληθυσμού με CF (Δεδομένα από τελευταίες καταγραφές ασθενών 2018-2019 σε Αργεντινή, Αυστραλία, Βραζιλία, Καναδά, Ευρώπη, Νέα Ζηλανδία, UK, Η.Π.Α) (Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης και CFTR2 βάση δεδομένων). Πηγή: *Lopes – Pacheco, 2020*

Οι μεταλλάξεις του CFTR γονιδίου ενδέχεται να επηρεάσουν την έκφραση του mRNA, την πρωτεϊνική έκφραση, λειτουργία και σταθερότητα ή συνδυασμό αυτών. Ως εκ τούτου έχουν ταξινομηθεί σε διαφορετικές κατηγορίες σύμφωνα με την αρχική μοριακή βλάβη. Η ταξινόμηση εξελίσσεται και η πρόσφατη ταξινόμηση περιλαμβάνει έξι κατηγορίες (Εικόνα 4). Ωστόσο, πρόσφατα έχει προταθεί μία ταξινόμηση επτά κατηγοριών, με σκοπό να διαφοροποιήσει τις μεγάλης έκτασης διαγραφές που ίσως καταργούν την παραγωγή CFTR mRNA (De Boeck and Amaral, 2016; Marson et al.,

2016). Ειδικότερα οι έξι κατηγορίες είναι οι ακόλουθες (De Boeck, 2020; Lopes – Pacheco, 2020; Malliori 2014):

1. *Κατηγορία I – Αδυναμία σύνθεσης CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας I δεν επιτρέπουν την παραγωγή της πρωτεΐνης, οδηγούν σε πλήρη έλλειψη και συνεπώς απουσία της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης. Παραδείγματα τέτοιων μεταλλάξεων είναι οι G542X και W1282X, οι οποίες εμφανίζονται στον πληθυσμό με συχνότητα της τάξης του 10%.
2. *Κατηγορία II – Ανεπαρκής ή αδυναμία επεξεργασίας της CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας II οδηγούν σε ελαττωματική ενδοκυττάρια διακίνηση της CFTR πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα την απουσία λειτουργικότητας ή/και αδυναμία επεξεργασίας. Παραδείγματα τέτοιων μεταλλάξεων είναι η F508del και η N1303K.
3. *Κατηγορία III – Μη φυσιολογική ρύθμιση της CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας III διαταράσσουν τη ρύθμιση της CFTR πρωτεΐνης (π.χ. φωσφορυλίωση) στην πλασματική μεμβράνη. Η συχνότερη μετάλλαξη αυτής της κατηγορίας είναι η G551D, με συχνότητα ~ 2%.
4. *Κατηγορία IV – Ανώμαλη αγωγιμότητα της CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας IV χαρακτηρίζονται από ελαττωματική ή μειωμένη διαμεμβρανική αγωγιμότητα της CFTR πρωτεΐνης και συνεπώς, ανώμαλη διέλευση ιόντων χλωρίου διαμέσου της πλασματικής μεμβράνης. Οι πιο γνωστές μεταλλάξεις της συγκεκριμένης κλάσης είναι οι R117H και R347P.
5. *Κατηγορία V – Ελαττωματική παραγωγή της CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας V οδηγούν σε μειωμένη ποσότητα της φυσιολογικής CFTR πρωτεΐνης στην πλασματική μεμβράνη και ενδοκυττάρια. Μεταλλάξεις της κατηγορίας αυτής είναι οι A455E και 3849bp10kb C→T. Η τελευταία μετάλλαξη οδηγεί σε εναλλακτικό μάτισμα του CFTR mRNA μορίου.
6. *Κατηγορία VI – Πρόωρη αποικοδόμηση της CFTR πρωτεΐνης:* Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας VI μειώνουν τη σταθερότητα της πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα αυξημένη ενδοκύττωση και αποικοδόμησή της. Χαρακτηριστική μετάλλαξη της κατηγορίας αυτής είναι η N287Y.

Αν και οι περιορισμοί στο σύστημα ταξινόμησης είναι εμφανείς, είναι χρήσιμο για την κατανόηση των διακριτών κυτταρικών και μοριακών αλλοιώσεων των διαφορετικών μεταλλάξεων CFTR καθώς και την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών για τα συγκεκριμένα ελαττώματα (Εικόνα 4) (De Boeck, 2020; Lopes – Pacheco, 2020).

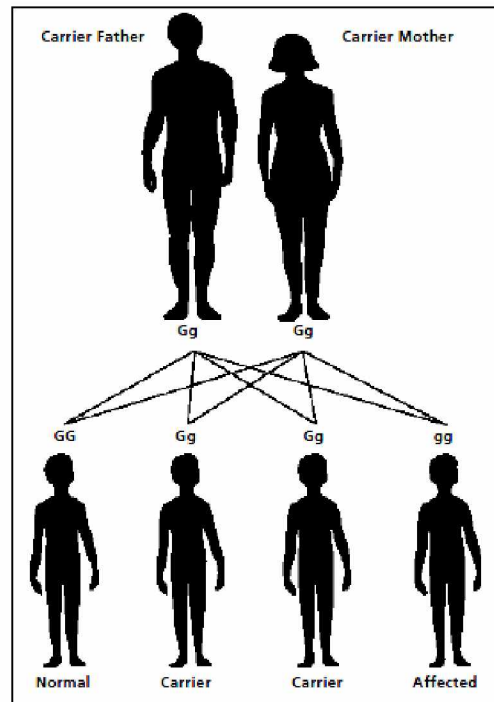


Εικόνα 4: Κατηγορίες των μεταλλάξεων CFTR και αντίστοιχες θεραπευτικές στρατηγικές. Οι CFTR μεταλλάξεις ομαδοποιούνται πλέον σε επτά λειτουργικές κατηγορίες, με την προσδοκία ότι ο ίδιος μηχανισμός ρύθμισης θα ισχύει για όλα τα αλλαγές που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, με εξαίρεση τις μεταλλάξεις της κατηγορίας VII, οι οποίες δεν αναμένεται να ανακτώνται από έναν μηχανισμό ρύθμισης. Μία θεραπευτική στρατηγική για τις μεταλλάξεις της κατηγορίας VII θα μπορούσε να είναι η διέγερση εναλλακτικών καναλιών χλωριδίου, η γονιδιακή θεραπεία, η γονιδιακή επεξεργασία ή η προσθήκη αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος. *Πηγή: De Boeck, 2020*

1.2.4 Τρόπος κληρονομής της κυστικής ίνωσης

Η CF παρουσιάζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Αυτό μεταφράζεται ως εξής: κάθε άτομο που φέρει δύο παθολογικά γονίδια της CF κληρονομεί το κάθε ένα από τον κάθε γονέα του. Τα άτομα που φέρουν ένα παθολογικό γονίδιο, καλούνται φορείς ή ετεροζυγώτες της CF και είναι απόλυτα υγιείς. Για να νοσήσει ένα άτομο θα πρέπει να έχει δύο υπολειπόμενα παθολογικά γονίδια. Συνήθως ένα παιδί νοσεί από CF όταν και οι δύο γονείς του είναι φορείς της νόσου και κληρονομεί επομένως τα

δύο ελαττωματικά (παθολογικά) αλληλόμορφα – ένα από κάθε γονέα. Η πιθανότητα να γεννηθεί ένα παιδί με CF είναι 25% (2 ελαττωματικά αλληλόμορφα), να γεννηθεί φυσιολογικό είναι 25% (δύο φυσιολογικά αλληλόμορφα) και να είναι φορέας 50% (ένα φυσιολογικό και ένα ελαττωματικό αλληλόμορφο) (Εικόνα 5) (Leach, 2016).



Εικόνα 5: Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομής της κυστικής ίνωσης. Η παρουσία δύο μεταλλαγμένων (παθολογικών) γονιδίων (g) απαιτείται για να εμφανιστεί η CF. Κάθε γονέας που φέρει ένα ελαττωματικό αλληλόμορφο γονίδιο (g) και ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο (G) θεωρείται φορέας της νόσου. Κάθε παιδί έχει 25% κίνδυνο να κληρονομήσει δύο ελαττωματικά (παθολογικά) αλληλόμορφα και να νοσήσει από CF, 25% πιθανότητα να κληρονομήσει δύο φυσιολογικά (λειτουργικά) γονίδια και 50% πιθανότητα να είναι μη – προσβεβλημένος φορέας όπως και οι γονείς του. Πηγή: Leach, 2016

1.2.5 Κυστική ίνωση στην Ελλάδα

Η CF είναι μία πολύ συχνή, κληρονομική, μη – μεταδοτική νόσος. Η συχνότητα εμφάνισης της είναι 1 ανά 2.000–3.000 γεννήσεις, με την Ελλάδα να αριθμεί 50 – 60 γεννήσεις παιδιών με CF, ετησίως. Επιπλέον, ποσοστό της τάξης 4–5% του γενικού πληθυσμού, δηλαδή περίπου 1 στα 20–25 άτομα, θεωρείται ότι είναι φορέας του παθολογικού γονιδίου. Εκτιμάται ότι περίπου 500.000 Έλληνες είναι φορείς της νόσου και

υπάρχουν περισσότεροι από 800 ασθενείς. Η συχνότερα εμφανιζόμενη γονιδιακή μετάλλαξη (53.4% των περιπτώσεων) που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η f508del (ΔF508), η οποία εκδηλώνεται με τα σοβαρότερα συμπτώματα. Η συχνότητα εμφάνισης των λοιπών CFTR μεταλλάξεων στην Ελλάδα απεικονίζονται στον Πίνακα 1 (Μηλιώνη, 2018).

Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης των συχνότερων μεταλλάξεων της CF. Πηγή: Μηλιώνη, 2018

| Μετάλλαξη CFTR γονιδίου | Συχνότητα εμφάνισης στην Ελλάδα |
|-------------------------|---------------------------------|
| ΔF508 | 53.4% |
| 621+1G>T | 5.7% |
| G542X | 3.9% |
| N1303K | 2.6% |
| 2789+5G>A | 1.7% |
| 2183AA>G | 1.4% |
| R1158X | 1% |
| Άλλες 12 μεταλλάξεις | 0.5 – 1% |
| 60 ακόμα μεταλλάξεις | Πάρα πολύ σπάνιες |

1.3 Παθοφυσιολογία της κυστικής ίνωσης

Η CF επηρεάζει την λειτουργία των επιθηλιακών ιστών. Η νόσος εκδηλώνεται κυρίως στους πνεύμονες, στο πάγκρεας, στη γαστρεντερική οδό, στους γεννητικούς και ιδρωτοποιούς αδένες. Ωστόσο, η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι οι διαταραχές που προκαλούνται στους αεραγωγούς. Στους πνεύμονες, η κυστική ίνωση οδηγεί σε συσσώρευση βλέννας που θέτει σε κίνδυνο τον αυλό των αεραγωγών, συμβάλλοντας σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Εικόνα 6) (Ratjen et al., 2015).

Η αναπνευστική οδός εκτίθεται συνεχώς σε εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι πνεύμονες διαθέτουν αρκετούς έμφυτους αμυντικούς μηχανισμούς. Ένας από τους κυριότερους είναι η βλεννοκροσσωτή κάθαρση. Το στρώμα βλέννας των

αεραγωγών, ένα συστατικό του υγρού της επιφανείας των αεραγωγών (Airway Surface Liquid, ASL), λειτουργεί ως φυσικός φραγμός και αποτελεί ένα συμπληρωματικό στοιχείο της έμφυτης ανοσίας παγιδεύοντας βακτήρια και επιβλαβή σωματίδια, απομακρύνοντάς τα από την τραχεία μέσω των βλεφαρίδων και οδηγώντας σε απόπτωση ή κατάποσή τους (Redente et al., 2016).

Οι πνεύμονες των ατόμων με CF δεν είναι μολυσμένοι κατά τη γέννησή τους. Η μόλυνση με παθογόνα βακτήρια αρχίζει αργότερα και συνδέεται με ουδετεροφιλική αντίδραση εντοπισμένη στους περιβρογχικούς και ενδοβρογχικούς χώρους των πνευμόνων. Σε νήπια και μεγαλύτερα παιδιά με CF σημειώνεται ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση στους αεραγωγούς. Οι παθολογικές μεταβολές καθίστανται εμφανέστερες με παρουσία πυώδους βλέννας η οποία σχηματίζει βύσματα μικρού και μεσαίου μεγέθους στα βρογχόλια. Στα ηλικιωμένα άτομα με CF τα ουδετερόφιλα κυριαρχούν στη φλεγμονή των αεραγωγών (Pittman et al., 2015).

Η φυσιολογική λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης είναι η ρύθμιση της ενυδάτωσης της βλέννας, η οποία σχετίζεται άμεσα με την αποτελεσματικότητα της βλεννοκροσσωτής μεταφοράς (Mucociliary Transport, MCT) (Birket et al., 2018). Στους πνεύμονες, η δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης οδηγεί στην εξάντληση του ASL υγρού με αποτέλεσμα τον σχηματισμό παχύρευστης και κολλώδους βλέννας που προσκολλάται στην επιφάνεια των αεραγωγών. Μειώνεται με τον τρόπο αυτό η κάθαρση των βλεννογόνων και αυξάνει ο εποικισμός των μικροβίων σε συνδυασμό με την εξασθένηση της άμυνας του οργανισμού (Cohen-Cymbarkoh et al., 2011). Επιπρόσθετα, η CFTR πρωτεΐνη ρυθμίζει τη δραστηριότητα και άλλων καναλιών ιόντων, συμπεριλαμβανομένου του διαύλου του νατρίου (Epithelial Sodium Channel, ENaC) (Lazrak et al., 2011).

Στους φυσιολογικούς πνεύμονες, η βλέννα αποτελείται σε μεγάλο μέρος από γλυκοπρωτεΐνες βλεννίνης, εκκρινόμενες ή συνδεόμενες στην κυτταρική μεμβράνη. Τα νημάτια βλεννίνης συνδέονται μεταξύ τους με μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών εκφράζουν τρεις κυρίως βλεννίνες. Στα πτύελα ατόμων με CF η συγκέντρωση των βλεννινών είναι εξαιρετικά μειωμένη.

Σχετικά με τον μηχανισμό, μέσω του οποίου η δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης προκαλεί τις κλινικές εκδηλώσεις της κυστικής ίνωσης, έχουν διατυπωθεί τέσσερις υποθέσεις.

Σύμφωνα με την υπόθεση χαμηλού όγκου, η μη αναστολή του ENaC, που υπό φυσιολογικές συνθήκες προκαλείται από την CFTR πρωτεΐνη, οδηγεί σε υπερβολική απορρόφηση νατρίου και νερού, προκαλώντας την αφυδάτωση των επιφανειακών υλικών των αεραγωγών. Παράλληλα, η απώλεια εκροής ιόντων χλωρίου εμποδίζει την αποκατάσταση του όγκου του επιφανειακού νερού στο επιθήλιο των αεραγωγών (Boucher, 2007).

Μία λιγότερο αποδεκτή εναλλακτική υπόθεση είναι η υπόθεση υψηλού άλατος, σύμφωνα με την οποία, η απουσία της λειτουργικής CFTR πρωτεΐνης εξασφαλίζει περίσσεια νατρίου και χλωρίου στο υγρό της επιφανείας των αεραγωγών. Η υψηλή συγκέντρωση του χλωρίου στο βλεφαριδοφόρο στρώμα εμποδίζει τη λειτουργία σημαντικών έμφυτων αντιβιοτικών μορίων και επιτρέπει την παραμονή των βακτηριδίων στους πνεύμονες (Pezzulo et al., 2012).

Επιπρόσθετα, η δυσλειτουργία της φλεγμονώδους αντίδρασης του ξενιστή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην κυστική ίνωση. Έχουν παρατηρηθεί υψηλές συγκεντρώσεις μεσολαβητών φλεγμονής σε καλλιέργειες CF κυττάρων. Σε ασθενείς με CF έχει αναφερθεί αύξηση πρόδρομων μορίων φλεγμονής, όπως είναι οι ιντερλευκίνες-6, -8, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου -α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) και μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος (Colombo et al., (2005).

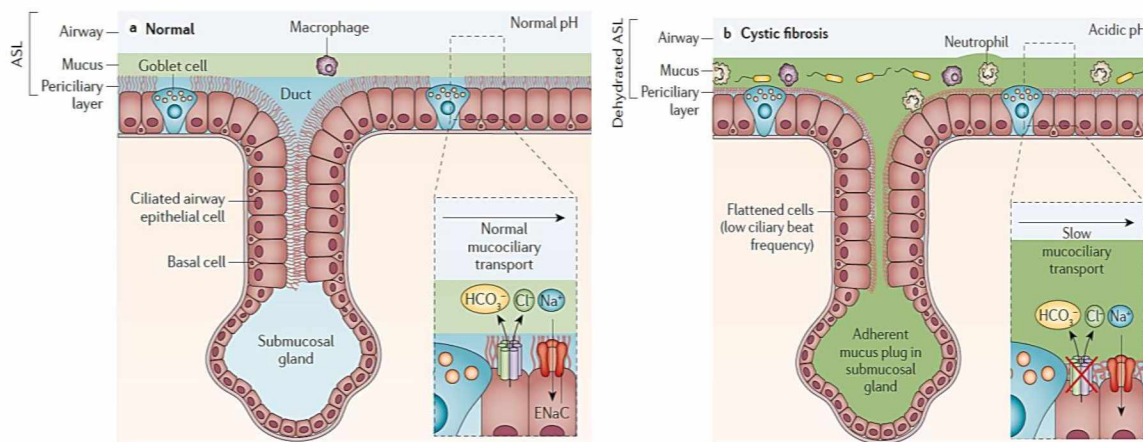
Η ελαττωματική CFTR πρωτεΐνη φαίνεται να εμποδίζει την καταστροφή των βακτηρίων, με έναν μηχανισμό που δεν είναι ακόμη κατανοητός. Πρόσφατα στοιχεία καταδεικνύουν ότι στην CF παρατηρείται ελαττωματική αυτοφαγία μακροφάγων, που οδηγεί σε αλλοιώσεις της βακτηριακής κάθαρσης. Η CFTR πρωτεΐνη εντοπίζεται και εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των μακροφάγων αλλά και των φαγοσωμάτων και των λυσοσωμάτων. Σχετικά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η CFTR πρωτεΐνη δεν δρα ως κανάλι ιόντων μόνο, αλλά αποτελεί πρωτεΐνη-ενορχηστρωτή του δικτύου πρωτεόστασης, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό πολλές κυτταρικές λειτουργίες (Ferrari et al., 2017).

Όλες οι παραπάνω διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την αφυδάτωση των βλεννωδών εκκρίσεων (Mall and Galiotta, 2015; Zhou – Suckow et al., 2017; Zhou et al., 2011). Ως εκ τούτου, οι εκκρίσεις καθίστανται πιο όξινες, ιξώδεις, κολλώδεις και παχύρρευστες (Liu et al., 2014; Peabody et al., 2018), αναστέλλοντας τη λειτουργία των βλεφαρίδων, καθιστώντας δύσκολη την απομάκρυνσή τους και αποφράσσοντας τους άπω αεραγωγούς

και τους υποβλεννογόνιους αδένες. Αυτή η παθολογική διαδικασία μεταφράζεται σε μειωμένη κάθαρση των βλεννογόνων και αυξημένη στάση της βλέννας, τα οποία σε συνδυασμό με την τροποποιημένη άμυνα του ξενιστή, προδιαθέτουν για χρόνια λοίμωξη και δυσχερώς ρυθμιζόμενη φλεγμονή (Εικόνα 6) (Patel et al., 2020).

Η *Pseudomonas aeruginosa*, καθώς και άλλα βακτήρια από το εξωτερικό περιβάλλον, ευδοκιμούν στη βλέννα των αεραγωγών του πνεύμονα ασθενών με CF. Οι βρόγχοι διαστέλλονται και τα τοιχώματά τους αποδυναμώνονται. Δημιουργείται μία κατάσταση που καλείται βρογχεκτασία και οδηγεί σε περαιτέρω απόφραξη των αεραγωγών. Ο φαύλος κύκλος της απόφραξης των αεραγωγών, η φλεγμονή και η εμμένουσα λοίμωξη οδηγούν συνολικά σε μία προοδευτική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας, η οποία εν τέλει προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ανευρίσκονται στις εκκρίσεις ασθενών με CF είναι οι *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* και *Haemophilus influenzae* (Sly et al., 2013).

Η δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης ενδεχομένως σχετίζεται με μία προδιάθεση για μόλυνση. Πιο συγκεκριμένα, στα υγιή άτομα, η *Pseudomonas aeruginosa* δεσμεύεται στη λειτουργική CFTR πρωτεΐνη προκαλώντας μία ταχεία ανοσοαπόκριση. Σε ασθενείς με CF, η αύξηση του ασιαλο-GM1 στην κορυφαία μεμβράνη των κυττάρων επιτρέπει την αυξημένη δέσμευση τόσο της *Pseudomonas aeruginosa*, όσο και του *Staphylococcus aureus*, των δύο συνηθέστερων παθογόνων μικροβίων, στο επιθήλιο των αεραγωγών, χωρίς έναρξη της ανοσοαπόκρισης με μεσολάβηση της CFTR πρωτεΐνης (Caverly et al., 2015).



Εικόνα 6: Η δυσλειτουργία της βλεννοκροσσωτής μεταφοράς στην κυστική ίνωση. (α) Σε φυσιολογική κατάσταση, η επαρκής ομοιοστάση της επιφάνειας των αεραγωγών επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά και εξώθηση της βλέννας από τα καλκοκοιδή κύτταρα της επιφάνειας των αεραγωγών και τους υποβλενογόνους αδένες. Η κατάλληλη ρύθμιση του διττανθρακικού και του pH επιτρέπουν το σχηματισμό φυσιολογικής βλέννας, γεγονός που βελτιστοποιεί την κάθαρση των βλενογόνων και την άμυνα των αεραγωγών. (β) Η εξάντληση του επιφανειακού υγρού των αεραγωγών εμφανίζεται λόγω της απουσίας της – μεσολαβούμενης από CFTR – έκκρισης υγρού που συνοδεύεται από τονική απορρόφηση υγρών μέσω του επιθηλιακού καναλιού νατρίου (ENaC). Η – εξαρτώμενη από CFTR – αφυδάτωση της βλέννας μειώνει το βάθος του ASL, συμβάλλοντας τελικά σε στάση της βλέννας. Επιπρόσθετα, η μειωμένη μεταφορά διττανθρακικού συμβάλλει σε ένα πιο όξινο pH. Αυτά τα συμβάντα συμβάλλουν σε ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον των αεραγωγών που επιταχύνει περαιτέρω την παθογένεση. Πηγή: Ratjen et al., 2015

Η δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης στους ιδρωτοποιούς αδένες, καθιστά τον ιδρώτα των ατόμων με CF ιδιαίτερα αλμυρό, με πιθανό κίνδυνο αφυδάτωσης σε καταστάσεις έντονης εφίδρωσης, καθώς παρατηρείται αυξημένη περιεκτικότητα χλωριούχου νατρίου στον ιδρώτα, λόγω της μειωμένης επαναπορρόφησης στους εκφορητικούς πόρους (Leach, 2016). Οι μη – φυσιολογικές εκκρίσεις βλέννας στον πεπτικό σωλήνα ενδέχεται να οδηγήσουν σε υποσιτισμό και ανεπάρκεια βιταμινών. Η ανωμαλία του γεννητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα άνδρες και γυναίκες, λόγω απόφραξης των σπερματικών πόρων και του ενδομητρίου αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, η απόφραξη των χοληφόρων προκαλεί συχνά ηπατική βλάβη και σε ορισμένους ασθενείς κίρρωση του ήπατος. Πιστεύεται ότι στους παγκρεατικούς πόρους, η ανεπαρκής έκκριση ανιόντων και ύδατος εμποδίζει την κάθαρση των εξωκρινών αδένων προκαλώντας συσσώρευση βλέννας, απόφραξη και βλάβη του οργάνου (Malliori, 2014).

1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά της κυστικής ίνωσης

Η ελλατωματική έκκριση χλωριούχου, νατρίου και νερού σε συνδυασμό με τον σχηματισμό εξαιρετικά ιξώδους βλέννας, σε επίπεδο αναπνευστικού, πεπτικού και αναπαραγωγικού συστήματος, αποτελεί βασικό πρόβλημα στους ασθενείς με CF. Η ανεπάρκεια στην επαναπορρόφηση των ιόντων αυτών στους ιδρωτοποιούς αδένες είναι δευτερεύουσας σημασίας (Radlovic, 2012).

1.4.1 Αναπνευστικό σύστημα

Τα αναπνευστικά προβλήματα είναι παρόντα σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με CF. Εκδηλώνονται συνήθως κατά τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση με βήχα που μοιάζει με κοκκύτη, επαναλαμβανόμενα επεισόδια βρογχολίτιδας ή αποφρακτικής βρογχίτιδας. Λόγω των δυσκολιών στην εξάλειψη των υπερκείμενων εκκρίσεων και του πνευμονικού υποαερισμού, η νόσος συνδέεται με την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας βρογχοπνευμονίας και πνευμονικής ατελεκτασίας. Μερικές φορές περιπλέκονται περισσότερο από πνευμονικό απόστημα και πνευμοθώρακα. Συχνά παρατηρείται επαναλαμβανόμενη ωτίτιδα, ακολουθούμενη από αγωγήμη κώφωση και σε μεγαλύτερα παιδιά από πυώδη ιγμορίτιδα και ρινικούς πολύποδες (Radlovic, 2012).

Όπως προαναφέρθηκε, οι συχνότερες αιτίες μολυσματικών επιπλοκών σε CF είναι οι *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* και *Burkholderia cepacian* (Smyth, 2008). Στη μεταγενέστερη φάση της νόσου παρατηρείται ανάπτυξη βρογχεκτασίας και προοδευτικής πνευμονικής ίνωσης με εμφύσημα και πνευμονική υπέρταση. Περίπου το 90% των ασθενών με CF πεθαίνουν λόγω καρδιοπνευμονικής ανεπάρκειας (Belkin et al., 2006).

1.4.2 Γαστρεντερικό σύστημα

Η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε ποσοστό της τάξης 85% περίπου παιδιών με CF (Bisset et al., 2008). Αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της απόφραξης των παγκρεατικών σωλήνων αποστράγγισης και δευτερογενούς ατροφίας του κυψελιδικού επιθηλίου του παγκρέατος. Λόγω της έλλειψης των παγκρεατικών ενζύμων, που διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην διαδικασία της πέψης, παρουσιάζεται δυσαπορρόφηση

των θρεπτικών ουσιών και υποσιτισμός (Radlovic, 2012). Σε πιο σοβαρές καταστάσεις της νόσου, ιδιαίτερα σε παιδιά, παρατηρείται πρόπτωση του βλεννογόνου του ορθού (Gaskin, 2008). Είναι σημαντικό να σημειωθεί το γεγονός ότι, λόγω της αντισταθμιστικής επίδρασης της λιπάσης και της αμυλάσης του μητρικού γάλακτος, το σύνδρομο δυσασπορρόφησης σε βρέφη με βέλτιστη φυσική διατροφή μπορεί να είναι ήπιο, ακόμη και απαρατήρητο (Radlovic, 2012).

Σε νεογνά με CF, σε ένα ποσοστό της τάξης του 10–20%, ιδιαίτερα εκείνων με γονότυπο ΔF508/ΔF508, παρατηρείται ειλεός του μηκωνίου, ο οποίος, σε ορισμένες των περιπτώσεων, σχετίζεται με προγεννητική εντερική διάτρηση και περιτονίτιδα (Boat and Acton, 2007). Σε ασθενείς με τον ίδιο γονότυπο σπάνια εκδηλώνεται χρόνια παγκρεατίτιδα (Whitcomb and Lowe, 2008). Ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης που προκαλείται από καταστροφή των νησιδίων Langerhans εμφανίζεται σε ασθενείς ηλικίας έως πέντε ετών σε ποσοστό της τάξης του 1%, ενώ σε ασθενείς ηλικίας 13 – 19 ετών το ποσοστό ανέρχεται στο 12% (Chamnan et al., 2010; Moran et al., 2009).

Η χολόσταση παρουσιάζεται σε ποσοστό της τάξης του 20–30% των ασθενών και είναι κυρίως ήπιου βαθμού. Χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις ασθενών με CF αποτελούν επίσης η στεάτωση του ήπατος (15–30%), η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (10%), η δευτεροπαθής χολική κίρρωση και η πυλαία υπέρταση (2–5%). Η χολολιθίαση στους ασθενείς με CF είναι πολύ πιο συχνή σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και εμφανίζεται κυρίως κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής ή αργότερα. Αν και ανεξάρτητες από τον γονότυπο, Οι ηπατικές μεταβολές, ανεξάρτητα από τον γονότυπο, σχετίζονται συχνά με ειλεό του μηκωνίου και εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια (Boat and Acton, 2007).

Η εξωκρινική παγκρεατική ανεπάρκεια και/ή η χολόσταση, ως μέρος της CF, οδηγεί στην ανάπτυξη άλλων εκδηλώσεων, όπως οστεοπενία, οστεοπόρωση, υποπρωτεϊναιμία, αιμορραγική διάθεση λόγω ελλείμματος – εξαρτώμενων από βιταμίνη K – παραγόντων πήξης (II, VII, IX και X), περιφερική νευροπάθεια και αιμολυτική αναιμία λόγω, μεταξύ άλλων, ανεπάρκειας βιταμίνης E. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με CF, λόγω του χρόνιου βήχα, του υποσιτισμού και της κοιλιακής διάτασης, παρουσιάζει βουβωνική κήλη, ενώ ποσοστό της τάξης του 25% εμφανίζει με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (Radlovic, 2012).

1.4.3 Ίδρωτοποιοί αδένες

Η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε ποσοστό 85% περίπου παιδιών με CF (Bisset et al., 2008; Boat and Acton, 2007). Όπως προαναφέρθηκε, η δυσαπορρόφηση χλωρίου στους ιδρωτοποιούς αδένες δεν παρουσιάζει σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις. Η παθολογική συγκέντρωση χλωρίου στον ιδρώτα (>60 mmol/L) αποκαλύπτεται σε περίπου 98–99% των ασθενών με CF (Radlovic, 2012). Το χλωρίδιο αποβάλλεται συνδυαστικά με νάτριο και κάλιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπονατριάσμικης αφυδάτωσης, υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης σε καταστάσεις έντονης εφίδρωσης ασθενών με CF (Smyth, 2008). Ας σημειωθεί ότι, ο δευτερεύων υπεραλδοστερονισμός, που προκαλείται από την υπογλυκαιμία και την υπονατριάσμια διαδραματίζει κύριο ρόλο στην ανάπτυξη υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης (Radlovic, 2012).

1.4.4 Αναπαραγωγικό σύστημα

Η σεξουαλικότητα και η αναπαραγωγή είναι σημαντικές ανησυχίες για εφήβους και ενήλικες με ή χωρίς κυστική ίνωση. Υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα στο βαθμό που πλήττει η κυστική ίνωση το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και των γυναικών (Cunningham and Taussig, 2013). Περισσότερες πληροφορίες θα δοθούν στα επόμενα κεφάλαια.

2° ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ, ΠΡΟΛΗΨΗ

Η διάγνωση της CF επιτυγχάνεται μέσω του προσδιορισμού χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, οικογενειακού ιστορικού CF (συχνότερα μεταξύ αδελφών) ή θετικού αποτελέσματος νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου (Newborn Screening, NBS) που επιβεβαιώνεται από ενδείξεις δυσλειτουργίας της CFTR, τις περισσότερες φορές μέσω μη – φυσιολογικών αποτελεσμάτων δοκιμασιών ιδρώτα ή με την αναγνώριση των δύο αλληλομόρφων που προκαλούν CF και έχουν κληρονομηθεί από τους δύο γονείς. Οι διαγνωστικοί αλγόριθμοι περιλαμβάνουν κι άλλες μελέτες της CFTR λειτουργίας, όπως η μέτρηση της διαεπιθηλιακής ρινικής διαφοράς δυναμικού ή η μέτρηση του εντερικού ρεύματος στις βιοψίες ορθού (Bienvenu et al., 2020; Farrell et al., 2017).

2.1 Αρχές διάγνωσης

Τα συνήθη διαγνωστικά κριτήρια για την CF απεικονίζονται στον Πίνακα 2 (Jarvi et al., 1995). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η διάγνωση καθίσταται δυνατή κατά τον νεογνικό έλεγχο. Ωστόσο, οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για τα συμπτώματα και τις θέσεις της νόσου στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες, στα οποία συγκαταλέγονται η βρογχεκτασία, οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι ρινικοί πολύποδες, η υπογονιμότητα των ανδρών και η υπέρταση της πυλαίας φλέβας, (Ratjen et al., 2015).

Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια κυστικής ίνωσης. Πηγή: Jarvi et al., 1995

Τα άτομα πρέπει να έχουν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά:

- Ειλέο του μηκωνίου
- Διάρροια
- Επαναλαμβανόμενες αναπνευστικές λοιμώξεις
- Ρινικοί πολύποδες
- Ορθική πρόπτωση
- Ανδρική υπογονιμότητα
- Εξάντληση ηλεκτρολυτών ή διάγνωση CF σε αδέρφια ή/και θετικό τεστ νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου + εργαστηριακές ενδείξεις ανωμαλίας του CFTR
- Δυσλειτουργία καναλιού χλωρίου (θετικός έλεγχος δοκιμασίας ιδρώτα ή μη – φυσιολογική διαφορά ρινικού δυναμικού)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, προβλήματα στη διάγνωση παρατηρούνται σε περιπτώσεις ασθενών με θετικές διαγνωστικές εξετάσεις αλλά χωρίς συμπτώματα, καθώς και σε ασθενείς με φαινότυπο κυστικής ίνωσης αλλά αρνητικό ή διφορούμενο διαγνωστικό τεστ (Lebecque et al., 2002).

2.2 Διαγνωστικές μέθοδοι

2.2.1 Δοκιμασία Ιδρώτα

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης χλωρίου στον ιδρώτα αντιπροσωπεύει την πρώτη διαγνωστική διαδικασία της CF (Radlović, 2012). Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορούν να διαγνωστούν, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%, με μία δοκιμασία ιδρώτα. Η δοκιμασία μετρά τη συγκέντρωση του χλωρίου μετά από την εφαρμογή πιλοκαρπίνης (αγωνιστής μουσκαρινικού υποδοχέα), η οποία διεγείρει την παραγωγή ιδρώτα. Σημειώνεται ότι, σε μία μικρή ομάδα ασθενών η διάγνωση παραμένει ασαφής ακόμη και μετά από εκτεταμένες δοκιμές (Ooi et al., 2014).

Το ανώτατο όριο των φυσιολογικών επιπέδων χλωρίου στον ιδρώτα παραμένει υπό αμφισβήτηση. Στην Ευρώπη, τα ανώτερα επίπεδα του φυσιολογικού ορίου για ένα απροσδιόριστο αποτέλεσμα είναι τα 30 mmol/l, ανεξαρτήτου ηλικίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι η συγκέντρωση του χλωρίου στον ιδρώτα μπορεί να αυξηθεί με την ηλικία, τα 40 mmol/l θεωρούνται το ανώτερο όριο μετά την ηλικία των 6 μηνών, μόνο στις Η.Π.Α. Επίπεδα χλωρίου άνω των 60 mmol/l είναι παθολογικά για όλες τις ηλικίες, υπό την προϋπόθεση ότι η κλινική εικόνα είναι συμβατή με διάγνωση της CF (Ooi et al., 2012). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σπάνιες, αλλά αδιαμφισβήτητες περιπτώσεις CF με χλώριο ιδρώτα < 30 mmol/l, γεγονός που οφείλεται πιθανότατα στην ετερογένεια της έκφρασης του CFTR ή την επίδραση άλλων σχετιζόμενων γονιδίων, όπως το γονίδιο που κωδικοποιεί το ENaC (Ratjen et al., 2015).

Η δοκιμασία ιδρώτα δεν έχει διαγνωστική αξία σε νεογνά ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 3.000 γραμμάρια, καθώς επίσης σε ασθενείς με οίδημα ή έκζεμα (Bisset et al., 2008; Boat and Acton, 2007). Κατά την ανάλυση των ευρημάτων της δοκιμασίας ιδρώτα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οριακά, ή ελαφρώς αυξημένα, επίπεδα χλωρίου στον ιδρώτα μπορεί να βρεθούν και σε άλλες παθολογικές

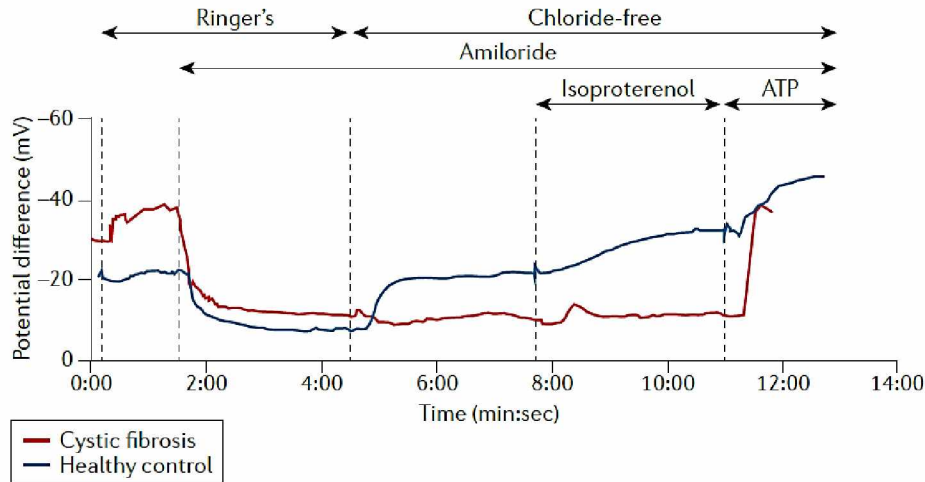
καταστάσεις, όπως η επινεφριδιακή ανεπάρκεια (χωρίς θεραπεία), η εξωδερμική δυσπλασία, η γλυκογένεση τύπου 1, ο κληρονομικός νεφρογόνος άποιος διαβήτης, η υποθυρέωση, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η βλεννοπολυσακχαρίτιδα, η φουκοειδίωση και ο σοβαρός υποσιτισμός (Boat and Acton, 2007). Τα ευρήματα της δοκιμασίας ιδρώτα ενδέχεται να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις πυρεξίας, αφυδάτωσης, υψηλής κατανάλωσης επιτραπέζιου αλατιού και κατά τη διάρκεια διουρητικής θεραπείας (Radlovic, 2012).

Πρόσφατα έχει αναπτυχθεί μία τροποποιημένη δοκιμασία ιδρώτα που αξιολογεί την έκκριση του β-αδρενεργικού υποδοχέα στον ιδρώτα και ενδέχεται να παρουσιάζει πλεονεκτήματα σε άτομα με ήπια νόσο. Ωστόσο, η διαγνωστική της χρήση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (Quiton et al., 2012). Άλλες υποστηρικτικές δοκιμές συμπεριλαμβάνουν τη μέτρηση της ανθρώπινης ελασάσης στα κόπρανα για την εκτίμηση παγκρεατικής ανεπάρκειας και η ανάλυση σπέρματος για δοκιμή αζωοσπερμίας στους άνδρες, μετά την εφηβεία (Chillon et al., 1995).

2.2.2 Διαεπιθηλιακή ρινική διαφορά δυναμικού

Η μέτρηση της διαεπιθηλιακής ρινικής διαφοράς δυναμικού είναι μία συμπληρωματική διαγνωστική διαδικασία, διαθέσιμη ωστόσο σε λίγα μόνο εξειδικευμένα κέντρα. Η *in vivo* τεχνική μετρά συνήθως την πιθανή διαφορά δυναμικού μεταξύ του ρινικού ή αναπνευστικού επιθηλίου μέσω ενός καθετήρα αναφερόμενου σε ένα περιφερειακό ηλεκτρόδιο (Ooi et al., 2014; Vermeulen et al., 2014). Επίσης, μπορεί να μετρηθεί *in vivo* η διαφορά δυναμικού στο ορθό.

Εναλλακτικά, η *in vitro* μέτρηση της δραστηριότητας της CFTR πρωτεΐνης σε βιοψία ορθού δύναται να πραγματοποιηθεί μέσω ανοικτού ή κλειστού ηλεκτρικού κυκλώματος (Cohen – Cymberek et al., 2013). Η δοκιμασία ρινικής διαφοράς δυναμικού σε ασθενείς με κυστική ίνωση παρουσιάζει αρκετές διαφορές σε στοιχεία όπως, η αυξημένη διαφορά δυναμικού κατά την έναρξη, η αυξανόμενη απόκριση στην αμιλορίδη και η μειωμένη απόκριση στην ελεύθερη-χλωρίου ισοπροτερενόλη σε σύγκριση με υγιείς άτομα (ομάδα ελέγχου) (Εικόνα 7). (Ratjen et al., 2015).



Εικόνα 7: Διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Μέτρηση της ρινικής διαφοράς δυναμικού. Ενδεικτικός εντοπισμός ρινικής διαφοράς δυναμικού σε υγιή άτομα – ομάδα ελέγχου (μπλε) και ασθενείς με κυστική ίνωση (κόκκινο). Στο ρινικό βλεννογόνο διαχέονται διαδοχικά τα ακόλουθα διαλύματα: διάλυμα Ringer (ισοτονικό διάλυμα συγγενές με τα σωματικά υγρά), διάλυμα Ringer με αμιλορίδη για το μπλοκάρισμα του επιθηλιακού καναλιού του νατρίου (Epithelial sodium channel, ENaC), διάλυμα ελεύθερης-χλωρίου αμιλορίδης, διάλυμα ελεύθερης-χλωρίου αμιλορίδης και ισοπροτερενόλη για την ενεργοποίηση του CFTR και τέλος, προσθήκη ATP για την ενεργοποίηση της μη-εξαρτώμενης από CFTR μεταφοράς ανιόντων. Η αλλαγή στη διαφορά δυναμικού μετά την προσθήκη της αμιλορίδης χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της μεταφοράς νατρίου, η οποία είναι αυξημένη στην κυστική ίνωση. Η αλλαγή στη διαφορά δυναμικού με την ελεύθερη-χλωρίου ισοπροτερενόλη χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της εξαρτώμενης από CFTR μεταφοράς ανιόντων, η οποία μειώνεται στην κυστική ίνωση. Ασθενείς με ήπιους φαινοτύπους κυστικής ίνωσης εμφανίζουν γενικά ενδιάμεσα αποτελέσματα. Πηγή: Ratjen *et al.*, 2015

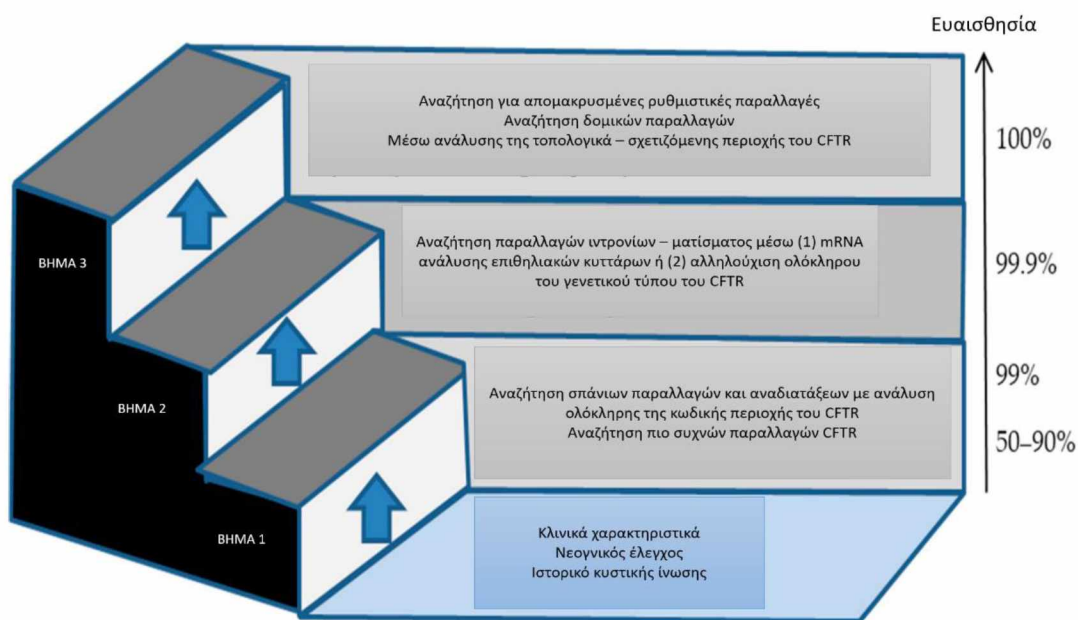
2.2 Μοριακή διάγνωση

Η γενετική ανάλυση του *CFTR* γονιδίου είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Έχουν αναπτυχθεί προηγμένες μέθοδοι για τον προσδιορισμό των *CFTR* παραλλαγών, τις επιπτώσεις και την πρόβλεψη της παθογονικότητάς τους. Μία μοριακή διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί σε τρία διαδοχικά βήματα, η εφαρμογή των οποίων εξαρτάται από τα αποτελέσματα του προγενέστερου βήματος (Εικόνα 8). Το πρώτο βήμα ξεκινά συνήθως με την ανίχνευση των συχνότερων παραλλαγών που προκαλούν νοσήματα, χρησιμοποιώντας διάφορα εμπορικά κιτ, με σήμανση CE, που ενδείκνυνται για *in vitro* διάγνωση (Bienvenu *et al.*, 2020).

Η ευαισθησία της δοκιμής ποικίλλει σημαντικά και σχετίζεται με τη γεωγραφική/φυλετική προέλευση. Για παράδειγμα, η ευαισθησία (ή ο ρυθμός ανίχνευσης της παραλλαγής) του κιτ Elucigene® CF – EU2v1 kit (Elucigene® Delta Diagnostics,

Manchester, UK), που στοχεύει 51 CFTR παραλλαγές κυμαίνεται από 93% στην Ιρλανδία (The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis, 2002) έως 49% στην Τουρκία (Kilinc et al., 2002).

Ως εκ τούτου, καθίσταται απαραίτητη η αναζήτηση των σπάνιων παραλλαγών με μεθόδους Sanger αλληλούχισης ή νέας γενεάς αλληλούχισης (Next Generation Sequencing, NGS) των 27 περιοχών κωδικοποίησης του γονιδίου CFTR, στοχευμένων περιοχών ιντρονίων, που περιέχουν γνωστές παθογόνες παραλλαγές και τμήματος του υποκινητή. Η NGS αλληλούχιση επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση μονονουκλεοτιδικών παραλλαγών και μεγάλων διαγραφών/επαναλήψεων σε περισσότερα από ένα εξόνια (Bergougnoux et al., 2018). Για πρακτικούς, οργανωτικούς και οικονομικούς λόγους, ορισμένα εργαστήρια εφαρμόζουν πλέον μόνο την NGS αλληλούχιση ως μοναδική τεχνική στην κλινική πράξη (Kharrazi et al., 2015) με υψηλή ευαισθησία της τάξης του 99% (Audrezet et al., 2015).



Εικόνα 8: Μοριακή διερεύνηση για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης σε τρία στάδια. Η ευαισθησία αναφέρεται σε ποσοστό ανίχνευσης παραλλαγών σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Πηγή: *Bienvenu et al., 2020*

Το δεύτερο βήμα αφορά το 2% περίπου των ασθενών με υψηλού βαθμού κλινική υποψία CF, που φέρουν μία μόνο παραλλαγή και θεωρητικά το 0.01% των ασθενών με CF που δεν φέρουν καμία παραλλαγή που προκαλεί κυστική ίνωση. Το δεύτερο βήμα

επικεντρώνεται στον εντοπισμό σπάνιων ή άγνωστων παραλλαγών, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν τη δομή, το μέγεθος ή την αλληλουχία του CFTR mRNA. Η ανάλυση μπορεί να διεξαχθεί είτε με μελέτη του mRNA του CFTR σε επιθηλιακά κύτταρα των ασθενών, μέσω ρινικού επιχρίσματος (Costa et al., 2011; Faa et al., 2009) ή με ανάλυση ολόκληρου του γενετικού τόπου του *CFTR* μέσω NGS (Bergougnoux et al., 2019; Bonini et al., 2015).

Μετά το δεύτερο βήμα, ελάχιστοι ασθενείς με CF εξακολουθούν να εμφανίζονται με ατελή γονότυπο. Το τρίτο βήμα, το οποίο δεν έχει πραγματοποιηθεί ακόμη σε κλινικό περιβάλλον, στοχεύει στην αναζήτηση παραλλαγών σε απομακρυσμένα ρυθμιστικά στοιχεία που μπορούν να μεταβάλλουν ποσοτικά την έκφραση CFTR (Moisan et al., 2016), καθώς και σε μεγάλες δομικές παραλλαγές (όπως επαναλήψεις, διαγραφές, αντιστροφές και μετατοπίσεις της DNA αλληλουχίας). Η αλληλούχιση σε συγκεκριμένες πλατφόρμες NGS μίας μεγάλης γονιδιωματικής περιοχής σχετιζόμενης με το *CFTR* γονίδιο αποσκοπεί προς αυτή την κατεύθυνση (Bienvenu et al., 2020).

2.3 Νεογνικός έλεγχος

Μεγάλος αριθμός πρωτοκόλλων δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Τα μωρά υποβάλλονται σε έλεγχο για κυστική ίνωση χρησιμοποιώντας τη δοκιμή τρυπήματος στη φτέρνα. Το πρώτο στάδιο της δοκιμής περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων του ανοσοαντιδραστικού τρυψινογόνου (Immunoreactive Trypsinogen, IRT), το οποίο αυξάνεται σε ασθενείς με κυστική ίνωση λόγω της απόφραξης των παγκρεατικών πόρων (Jaques et al., 2020). Εάν τα επίπεδα IRT είναι ανεβασμένα, διεξάγεται ανάλυση μεταλλάξεων του *CFTR* γονιδίου. Χρειάζεται να εντοπιστούν δύο αντίγραφα του ελαττωματικού γονιδίου, ώστε να είναι η δοκιμασία θετική και απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (Farrell et al., 2008). Στην περίπτωση αυτή συνταγογραφείται μία δοκιμασία ιδρώτα (Mishra et al., 2005).

2.4 Προγεννητικός έλεγχος

Ο προγεννητικός έλεγχος προσφέρεται σε γονείς που γνωρίζουν ότι είναι και οι δύο φορείς του ελαττωματικού γονιδίου και περιλαμβάνει λήψη χοριακών λαχνών ή αμνιοπαρακέντηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα οφέλη της έγκαιρης διάγνωσης

επιτρέπουν την έναρξη της θεραπείας κατά τη γέννηση, αν και οι διαδικασίες αυτές μπορεί να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής (Jaques et al., 2020). Νέες, μη επεμβατικές τεχνικές είναι διαθέσιμες και μπορούν να βοηθήσουν στην πρόιμη διάγνωση. Τέτοιου είδους διαδικασία είναι η μοριακή ανάλυση του κυκλοφορούντος ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στο μητρικό πλάσμα στην αρχή της κύησης (Shaw et al., 2020).

2.5 Ανίχνευση πρόιμης πνευμονικής νόσου

Τα βρέφη που διαγιγνώσκονται μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου είναι συχνά ασυμπτωματικά, ενώ ορισμένα παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα πνευμονικής νόσου. Κατά τη διερεύνηση, είναι σημαντικό να μην παραληφθούν σημαντικά προειδοποιητικά στοιχεία ή να μην προκληθεί άγχος με την υπερβολική ερμηνεία ασήμαντων διαταραχών. Σύγχρονες τεχνικές για τον προσδιορισμό της πνευμονικής νόσου είναι η μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας, η υψηλής ανάλυσης απεικόνιση (κυρίως αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία) (Wielputz et al., 2014) και η βρογχοκυψελιδική πλύση. Όσον αφορά στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, η σπιρομετρία/σπιρομέτρηση υπολογίζει τον όγκο των πνευμόνων και τη ροή του αέρα, ωστόσο, δεν αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία για τις περιφερικές νόσους των αεραγωγών.

Σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας, η μέθοδος έκπλυσης με πολλαπλές αναπνοές (δείκτης κάθαρσης πνευμόνων, Lung Clearance Index, LCI) αντιπροσωπεύει μία πιο ευαίσθητη δοκιμασία στην κλινική πρακτική, καθώς υπερτερεί της σπιρομετρίας και της αξιολόγησης του όγκου των πνευμόνων που διενεργείται με σωματική πληθυσμογραφία (Aurora et al., 2004; 2005). Ωστόσο, κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής ενός παιδιού, ο LCI αδυνατεί να εντοπίσει σημαντικό αριθμό παιδιών με ανώμαλη βρεφική σπιρομετρία, και ως εκ τούτου, απαιτείται συνδυασμός των δύο δοκιμασιών για την εν λόγω ηλικιακή ομάδα (Lum et al., 2007).

Δύο μεγάλες συνεργαζόμενες ερευνητικές ομάδες, αξιολογώντας την πνευμονική λειτουργία σε βρέφη παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα: αν και οι δύο ομάδες ανέφεραν ότι η πνευμονική λειτουργία δεν ήταν φυσιολογική κατά τη διάγνωση (Hoo et al., 2012; Sly et al., 2009), η Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF) ανέφερε ταχεία και έντονη επιδείνωση (Pillariseti et al., 2011), ενώ η London Cystic Fibrosis Collaboration (LCFC) έδειξε βελτίωση κατά το πρώτο έτος της

ζωής, με σταθεροποίηση κατά το δεύτερο έτος της ζωής (Brennan et al., 2013; Nguyen et al., 2013). Οι εν λόγω διαφορές θα μπορούσαν να ερμηνευθούν από τις διαφορές στις στρατηγικές θεραπείας ή στα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού. Ο LCI έχει χρησιμοποιηθεί και ως τελικό σημείο της κλινικής δοκιμής. Σε προηγούμενη μελέτη αναφέρεται ότι αύξηση στον LCI προβλέπει πνευμονικές παροξύνσεις (Amin et al., 2010; Amin et al., 2011; Vermeulen et al., 2014).

Ο ρόλος της υψηλής ανάλυσης αξονικής τομογραφίας είναι αμφιλεγόμενος, λόγω της έκθεσης στην ακτινοβολία και του ενδεχόμενου υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ορισμένων επιθηλιακών καρκίνων σε ασθενείς με CF (Maisonneuve et al., 2013). Πράγματι, ο ρόλος της στα βρέφη που διαγιγνώσκονται μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου είναι αμφιλεγόμενος. Η ομάδα της AREST-CF έδειξε μεγάλο αριθμό πνευμονικών ανωμαλιών (Sly et al., 2013), ενώ η ομάδα της LCFC διαπίστωσε ότι οι αλλαγές CT στην ηλικία ενός έτους ήταν ήπιες, δεν είχαν τη δυνατότητα αναπαραγωγής και συνεπώς εγκαταλείφθηκε (Thia et al., 2014). Σε παιδιά σχολικής ηλικίας, εάν ο LCI είναι διαταραγμένος, τότε πιθανώς να ισχύει το ίδιο και για την αξονική τομογραφία, γεγονός που συμβάλει στη μείωση του αριθμού των σαρώσεων (Gustafsson et al., 2008; Owens et al., 2011).

Ο προσδιορισμός παθογόνων μικροοργανισμών της κατώτερης αναπνευστικής οδού περιορίζεται ενδεχομένως από την αδυναμία των ασθενών να παράγουν αυθόρμητα δείγματα πτυέλων. Για τους ασθενείς αυτούς μπορεί να εξετασθεί η βρογχοκυψελιδική πλύση. Προγράμματα βρογχοκυψελιδικής πλύσης έχουν δείξει ότι η λοίμωξη και η φλεγμονή, απουσία συμπτωμάτων, είναι συχνή (Gangell et al., 2011; Mott et al., 2011; Stafler et al., 2011).

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Η θεραπεία της κυστικής ίνωσης έγκειται στην ανάπτυξη προτύπων και κατευθυντήριων γραμμών διαχείρισης και περίθαλψης (Schechter, 2012; Stern et al., 2011) καθώς και προγραμμάτων πολυεπιστημονικής εξειδικευμένης φροντίδας που λειτουργούν σε συνεργασία με τον ασθενή και την οικογένειά του (Conway et al., 2014). Επιπρόσθετα, εθνικά και διεθνή μητρώα καταγραφής δεδομένων των ασθενών με CF ιδρύθηκαν στη δεκαετία του 1960 (Cystic Fibrosis Trust, 2013; European Cystic Fibrosis Society, 2010), και εφαρμόζονται για κλινική έρευνα και φροντίδα (Cystic Fibrosis Australia, 2013; Goss et al., 2014).

Τα τελευταία 20 χρόνια, οι θεραπείες, ο χρόνος και η προσπάθεια που απαιτείται από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους έχουν αυξηθεί σημαντικά. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η συμμόρφωση σε συνταγογραφούμενες θεραπείες είναι αρκετά χαμηλή (Quittner et al., 2014), με τα χαμηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται σε θεραπείες κάθαρσης αεραγωγών και κατά τη χορήγηση νεφελοποιημένων φαρμάκων. Μία μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι, η συμμόρφωση των θεραπειών βελτίωσης της πνευμονικής λειτουργικής είναι $\leq 50\%$, με μειώσεις στην συμμόρφωση να σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας των παιδιών από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση (Abbott et al., 1996; Conway et al., 1996). Κατά αναλογία, η χρήση συνδυαστικών ή δια βίου θεραπειών έχει οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας, αλλεργίας έναντι της β - λακτάμης, νεφροτοξικότητας έναντι της αμινογλυκοσίδης και αγγειακών επιπλοκών από συσκευές μακροχρόνιας ενδοφλέβιας πρόσβασης (Plant et al., 2013).

Η πρόωμη αναγνώριση και η θεραπεία της πνευμονοπάθειας και των παροξύνσεων, η εξάλειψη του *P. aeruginosa* και η πρόληψη της χρόνιας λοίμωξης, η βελτιστοποίηση της διατροφικής κατάστασης, η επαρκής κινητοποίηση των εκκρίσεων των αεραγωγών, η φυσική κατάσταση και η ψυχοκοινωνική διαχείριση, απαιτούν τακτική εξέταση και παρακολούθηση (Flume et al., 2009; Smyth et al., 2014). Πράγματι, λαμβάνοντας υπόψη τη ραγδαία αύξηση του ενήλικου πληθυσμού με CF, πρέπει να είναι διαθέσιμα προγράμματα ολοκληρωμένης φροντίδας σε όλα τα κέντρα περίθαλψης και να παρέχεται τακτική επικοινωνία μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων ομάδων (Okumura et al., 2014; Smyth et al., 2014). Τα βασικά συστατικά της πνευμονικής φροντίδας όλων των ατόμων

με CF είναι η συμμετοχή και η παρακολούθηση της κάθαρσης των αεραγωγών και η κατάλληλη χρήση συντηρητικών θεραπειών όπως η βλεννολυτική θεραπεία, οι ενυδατικοί παράγοντες και τα αντιβιοτικά (Ratjen et al., 2015).

3.1 Διαχείριση πνευμονικής νόσου

3.1.1 Κάθαρση αεραγωγών και άσκηση

Η καθημερινή κάθαρση των αεραγωγών θεωρείται το πρότυπο φροντίδας, αν και υπάρχουν περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία ως προς τα μακροπρόθεσμα οφέλη της (Lester and Flume, 2009). Οι μέθοδοι κάθαρσης των αεραγωγών περιλαμβάνουν την επίκρουση, τις βοηθητικές συσκευές (για παράδειγμα, συσκευές θετικής εκπνευστικής πίεσης και φορητές συσκευές δόνησης) και τις μεθόδους αναπνοής (για παράδειγμα, αυτογενής αποστράγγιση). Έχουν πραγματοποιηθεί λίγες δοκιμές, ωστόσο, η μελέτη του McIlwaine και των συνεργατών του έδειξε ότι η θετική εκπνευστική πίεση σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό πνευμονικών παροξύνσεων (McIlwaine et al., 2013). Επίσης, η αερόβια άσκηση οδηγεί σε βελτιωμένη ανοχή, και η αυξημένη σωματική δραστηριότητα έχει συνδεθεί με μείωση της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας (Cox et al., 2013; Schneiderman et al., 2014).

3.1.2 Βλεννολυτικές και ενυδατικές θεραπείες

Η δορνάση α – μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη δεοξυριβονουκλεάση – υδρολύει το DNA που προέρχεται από τα πυώδη πτύελα των ασθενών με CF, μειώνοντας έντονα το ιξώδες των εκκρίσεων τους. Με τον τρόπο αυτό οδηγεί βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία και μειωμένες παροξύνσεις (Fuchs et al., 1994; Jones and Wallis, 2003). Τα οφέλη της έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με προχωρημένη πνευμονική νόσο ($FEV_1 < 40\%$) και σε νεότερους ασθενείς με ήπια νόσο (Shah et al., 1995; Quan et al., 2001). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η εν λόγω θεραπεία θεωρείται το πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς άνω των 5 ετών (Flume et al., 2007).

Επιπρόσθετα, ο υπέρτονος ορός λειτουργεί ως ενυδατικός παράγοντας που αυξάνει την κάθαρση των βλεννογόνων. Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή βρέθηκε ότι βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και μειώνει τις παροξύνσεις (Elkins et al., 2006). Εντούτοις, η

μείωση των παροξύνσεων δεν παρατηρήθηκε σε μελέτη παιδιών ηλικίας 4 μηνών έως 5 ετών, παρόλο που μελέτες έχουν δείξει θετικές επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία (Rosenfeld et al., 2012; Subbarao et al., 2013). Βρίσκονται σε εξέλιξη πρόσθετες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του υπέρτονου ορού σε νεότερα παιδιά. Η εισπνεόμενη ξηρή σκόνη μαννιτόλης είναι ένας άλλος ωσμωτικός παράγοντας που έχει επιδείξει βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία και στις δύο δοκιμές, με καλύτερα αποτελέσματα σε ενήλικες σε σύγκριση με τα παιδιά (Aitken et al., 2012; Bilton et al., 2011).

3.1.3 Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από *P. aeruginosa*, η νεφελποιημένη τομπραμυκίνη (ένα αντιβιοτικό αμινογλυκοσίδης) βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία, μειώνει τις παροξύνσεις και αυξάνει το σωματικό βάρος (Ramsey et al., 1993; Ramsey et al., 1999). Ειδικότερα, ένα παρασκεύασμα ξηρής σκόνης τομπραμυκίνης, που μειώνει το χρόνο παράδοσης, έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι επιδεικνύει ίση αποτελεσματικότητα και βελτίωση της ικανοποίησης του ασθενούς (Konstan et al., 2011). Η εισπνεόμενη αζτρεονάμη (αντιβιοτικό β-λακτάμης) έχει αποδειχθεί επίσης αποτελεσματικότερη έναντι του εικονικού φαρμάκου και της εισπνεόμενης τομπραμυκίνης (McCoy et al., 2008; Retsch – Bogart et al., 2008). Σε ορισμένες χώρες χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά όπως η κολιστίνη και μελετώνται παράλληλα πολλά παρασκευάσματα εισπνεόμενων αντιβιοτικών (Doring et al., 2012). Εντούτοις, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο των εισπνεόμενων αντιβιοτικών για άλλου είδους βακτηριακές λοιμώξεις, συχνές σε ασθενείς με κυστική ίνωση (παραδείγματος χάριν σύμπλεγμα *B. ceracia*, MRSA και *S. maltophilia*) (Tullis et al., 2014).

3.1.4 Μακρολίδες

Αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, ποιότητα ζωής, αύξηση σωματικού βάρους και μειωμένο ποσοστό παροξύνσεων σε ασθενείς μολυσμένους από *P. aeruginosa* που έλαβαν θεραπεία με αζιθρομυκίνη (Saiman et al., 2003; Wolter et al., 2002). Ο μηχανισμός δράσης των

μακρολιδών στην κυστική ίνωση μπορεί να είναι αντιφλεγμονώδης. Σε ασθενείς με CF μη μολυσμένους από *P. aeruginosa*, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας κατά τη θεραπεία τους με αζιθρομυκίνη, ωστόσο υπήρχαν ενδείξεις μειωμένου ποσοστού πνευμονικών παροξύνσεων (Clement et al., 2006; Saiman et al., 2010).

3.1.5 Αντιφλεγμονώδεις θεραπείες

Πολλές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κυστική ίνωση, συμπεριλαμβανομένων των δια του στόματος και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (όπως η ιβουπροφαίνη) και των αναστολέων λευκοτριενίου. Παρόλο που η ιβουπροφαίνη βρέθηκε να μειώνει τον ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς και εφήβους, η πρόσληψή της έχει περιοριστεί λόγω της ανάγκης παρακολούθησης των επιπέδων αίματος για τη βελτιστοποίηση του κλινικού οφέλους (Konstan et al., 1995; Lands and Stanojevic, 2013). Τα διά του στόματος ληφθέντα στεροειδή, σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ τα εισπνεόμενα στεροειδή έχουν περιορισμένη επίδραση σε ασθενείς που έχουν άσθμα σε συνδυασμό με κυστική ίνωση (Balfour – Lynn and Welch, 2009; Balfour – Lynn et al., 2006; Eigen et al., 1995). Τέλος, ο αναστολέας του λευκοτριενίου B4 (γνωστός ως BPL284) συσχετίστηκε με αυξημένες παροξύνσεις και οδήγησε σε πρόωρο τερματισμό της δοκιμής (Konstan et al., 2014).

3.1.6 Μεταμόσχευση πνευμόνων

Η μεταμόσχευση πνευμόνων αντιπροσωπεύει μία καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με πνευμονική νόσο τελικού σταδίου. Τα αποτελέσματα, για τους ασθενείς με κυστική ίνωση που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση, έχουν βελτιωθεί και η μέση επιβίωση ξεπερνά ακόμη και τα 10 έτη σε πολλά κέντρα θεραπείας. Η έγκαιρη παραπομπή και η στενή επικοινωνία μεταξύ των κέντρων κυστικής ίνωσης και μεταμόσχευσης είναι απαραίτητη για την παροχή του χρόνου που χρειάζεται, ώστε να αξιολογηθεί η συμβατότητα δότη – δέκτη, να προσδιορισθούν οι ενδείξεις και να προβλεφθούν οι αντενδείξεις. Συμπληρωματικές θεραπείες, όπως ο μη – επεμβατικός εξαερισμός, ενδέχεται να λειτουργήσουν ως «γέφυρα» για τη μεταμόσχευση (Madden et al., 2002). Η συχνότερη

αιτία ανεπάρκειας μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση των πνευμόνων είναι η συμφυτική βρογχιολίτιδα, η οποία πιστεύεται ότι αποτελεί μία μορφή χρόνιας απόρριψης αλλομοσχεύματος (Hirche et al., 2014).

3.2 Διαχείριση εξωπνευμονικής νόσου

Καθώς η μέση επιβίωση των ασθενών με κυστική ίνωση αγγίζει τα 40 έτη, το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών επιπλοκών, όπως η κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος, η υπερλιπιδαιμία, μεταβολικές και ενδοκρινικές επιπλοκές και πολυανθεκτικές μολύνσεις, δημιουργώντας νέες προκλήσεις (Plant et al., 2013). Η συμβολή έμπειρης διεπιστημονικής ομάδας και η πρόσβαση σε εξειδικευμένη υποστήριξη είναι απαραίτητη. Χρειάζεται να συμμετέχουν ειδικοί στην μικροβιολογία, στη γενική χειρουργική, στη θωρακοχειρουργική, στην ωτορινολαρυγγολογία, στη μαιευτική και γυναικολογία, στην κλινική γενετική, στην ενδοκρινολογία και στην παρηγορητική φροντίδα, καθώς επίσης και σε υπηρεσίες μεταμόσχευσης (Smyth et al., 2014).

3.3 Θεραπεία της βασικής βλάβης

Όσον αφορά στη θεραπεία της κύριας γενετικής βλάβης, οι θεραπείες στοχεύουν στην αποκατάσταση της λειτουργίας της CFTR πρωτεΐνης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εισαγωγή ενός φυσιολογικού *CFTR* αλληλομόρφου γονιδίου σε κύτταρα ασθενών (γονιδιακή θεραπεία), με βελτίωση της έκφρασης του CFTR στην κυτταρική επιφάνεια, με ενίσχυση της «πιθανότητας ανοίγματος» των υπάρχοντων καναλιών (CFTR φαρμακοθεραπεία) ή με στόχευση άλλων καναλιών ιόντων στα πλαίσια αντιστάθμισης της δυσλειτουργία του CFTR αγωγού (Ratjen et al., 2015).

3.3.1 Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία μελετήθηκε στα πλαίσια τοπικής θεραπείας χορηγούμενης στους αεραγωγούς για την ελαχιστοποίηση της συστημικής τοξικότητας. Όπως φαίνεται σε κυτταρικές καλλιέργειες και σε ζωικά μοντέλα (ποντικοί), η τεχνική επιτρέπει την παροδική έκφραση ώριμης και λειτουργικής CFTR πρωτεΐνης στην κυτταρική επιφάνεια (Gill et al., 2014). Οι δοκιμές σε ανθρώπους επικεντρώθηκαν αρχικά σε αδenoϊούς -φορείς

λόγω της υψηλής απόδοσης in vitro επιμόλυνσης. Δοκιμές που περιλάμβαναν μία μόνο ρινική ή ενδοτραχειακή χορήγηση έδειξαν παροδική έκφραση της CFTR χωρίς σημαντικά δυσμενείς επιπτώσεις σε χαμηλές δόσεις (Crystal et al., 1994; Harvey et al., 2001). Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη δοσολογία σχετίζεται με ανοσοαπόκριση και επομένως μειωμένη αποτελεσματικότητα της επιμόλυνσης και του κλινικού οφέλους (Knowles et al., 1995). Ως εκ τούτου, επιδιώκονται τροποποιήσεις των αδενοϊκών φορέων ώστε να μειωθεί το ανοσογόνο δυναμικό τους (Ratjen et al., 2015).

Η χρήση αδενοσχετιζόμενων ιών ως φορείς, λόγω της χαμηλότερης ανοσογονικότητάς τους σε σύγκριση με τους αδενοϊούς, έχει δείξει παρατεταμένη έκφραση και θετικές τάσεις στις μετρήσεις της κλινικής έκβασης (Moss et al., 2004). Ωστόσο, τα εν λόγω ευρήματα δεν υποστηρίχθηκαν περισσότερο από δοκιμές πολλαπλών δόσεων (Moss et al., 2007). Αντιθέτως, οι λεντι-ϊικοί φορείς, οι οποίοι διερευνώνται σε προκλινικές μελέτες, έχουν δείξει υψηλή αποτελεσματικότητα επιμόλυνσης και παρατεταμένη δραστηριότητα της CFTR έκφρασης (Griesenbach et al., 2012). Τέλος, οι λιποσωμικοί φορείς θα μπορούσαν ενδεχομένως να ξεπεράσουν τους περιορισμούς των ιογενών φορέων. Τα λιποσώματα είναι λιγότερο ανοσογόνα και ως εκ τούτου, είναι κατάλληλα για επαναλαμβανόμενη δοσολογία. Δυστυχώς, αυτό το θετικό στοιχείο σχετίζεται με χαμηλότερο επίπεδο αποτελεσματικότητας της επιμόλυνσης (Ratjen et al., 2015).

3.3.2 Θεραπεία μεταλλάξεων πλαισίου ανάγνωσης– μεταφραστικής μηχανής

Οι μεταλλάξεις της κατηγορίας I περιλαμβάνουν πρόωρα κωδικόνια τερματισμού της μετάφρασης (Premature Termination Codons, PTCs) που οδηγούν σε κολοβωμένες πρωτεΐνες και mRNA μετάγραφα που υφίστανται μη – νοηματικά μεσολαβούμενη αποικοδόμηση. Οι αμινογλυκοσίδες, όπως η γενταμικίνη, μπορούν να συνδεθούν με το ριβόσωμα και να ενεργοποιήσουν την ανάγνωση των PTCs, οδηγώντας σε παραγωγή πλήρους μήκους πρωτεΐνης και μερική αποκατάσταση της λειτουργίας του καναλιού. In vitro μελέτες και μελέτες που χρησιμοποιούν τοπική εφαρμογή γενταμικίνης στο ρινικό επιθήλιο σε CF ασθενείς με μεταλλάξεις πρόωρου τερματισμού σε ένα τουλάχιστον αλληλόμορφο, έδειξαν έκφραση CFTR μετά από τη θεραπεία (Wilschanski et al., 2003). Ωστόσο, η κλινική εφαρμογή είναι περιορισμένη, καθώς απαιτείται παρατεταμένη

χορήγηση γενταμικίνης, που πιθανώς θα προκαλούσε νεφρική τοξικότητα ή/και ωτοτοξικότητα (Ratjen et al., 2015).

Το Ataluren συντέθηκε ως μία ένωση με ιδιότητες παρόμοιες με αυτές των αμινογλυκοσιδών, χωρίς ανεπιθύμητες παρενέργειες (Linde et al., 2007). Αρχικές μη ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς έδειξαν βελτίωση της αγωγιμότητας του χλωρίου, μέσω μέτρησης της ρινικής διαφοράς δυναμικού, αλλά μία μεγαλύτερης έκτασης ελεγχόμενη δοκιμή με εικονικό φάρμακο απέτυχε να δείξει κλινικό όφελος (Kerem et al., 2014). Επιπρόσθετα, μία μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του ataluren, παρατήρησε ότι περιορισμένα οφέλη, που όμως θα μπορούσαν να αυξηθούν με ενδεχόμενο συνδυασμό του ataluren με έναν CFTR ενισχυτή (Ratjen et al., 2015).

3.3.3 Θεραπεία ενισχυτή CFTR

Μεταλλάξεις που προκαλούν μειωμένη μεμβρανική έκφραση της CFTR πρωτεΐνης αποτελούν στόχους φαρμάκων που αυξάνουν την πιθανότητα ανοίγματος του καναλιού. Αυτά τα φάρμακα καλούνται ενισχυτικά (potentiators). Το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας αυτής είναι το Ivacaftor, το οποίο εγκρίθηκε στις περισσότερες χώρες για κλινική χρήση σε CF ασθενείς με μεταλλάξεις της κατηγορίας III. Το Ivacaftor βελτιώνει την CFTR λειτουργία, σύμφωνα με μετρήσεις βελτίωσης του καναλιού των ιόντων (Van Goor et al., 2009).

Συγκεκριμένα, στους περισσότερους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία, οι συγκεντρώσεις χλωρίου στον ιδρώτα μειώνονται κάτω από το όριο διάγνωσης, αποτέλεσμα που έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτη παρατήρησης (Rowe et al., 2014). Η πτώση των επιπέδων του χλωρίου στον ιδρώτα συνοδεύεται με αξιοσημείωτη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς και βελτιώσεις σε άλλες κλινικές μετρήσεις, όπως το σωματικό βάρος, τα συμπτώματα και τις πνευμονικές παροξύνσεις (Van Goor et al., 2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η ενίσχυση της λειτουργίας της CFTR πρωτεΐνης θα μπορούσε να είναι εξίσου αποδοτική σε ασθένειες με δευτερογενή δυσλειτουργία του CFTR διαύλου, όπως σε περιπτώσεις χρόνιας βρογχίτιδας (Ratjen et al., 2015).

3.3.4 Θεραπεία καναλιού ιόντων

Η κυστική ίνωση σχετίζεται με μειωμένη έκκριση χλωρίου και διττανθρακικού μέσω της CFTR πρωτεΐνης και αυξημένη απορρόφηση νατρίου από το ENaC. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την αντιμετώπιση της ανισορροπίας των ιόντων στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων είναι η στόχευση άλλων καναλιών ιόντων. Η – επαγόμενη από ασβέστιο–ενεργοποίηση καναλιών χλωρίου με τη χρήση παραγώγων φυσικού ενεργοποιητή του ATP έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας P2Y αγωνιστή – Purinocceptor Denufosol. Ορισμένες αρχικές μελέτες έδειξαν κάποια υποσχόμενα αποτελέσματα, ωστόσο, αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες (Accurso et al., 2011; Ratjen et al., 2012). Η αναστολή της απορρόφησης του νατρίου εξετάστηκε χρησιμοποιώντας αμιλορίδη, αλλά εμφάνισε περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα (Burrows et al., 2014). Στις μέρες μας, αναπτύσσονται πιο δραστικοί και μεγαλύτερης ειδικότητας αναστολείς με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής (Ratjen et al., 2015).

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τα τελευταία 20 χρόνια, η πρόγνωση της κυστικής ίνωσης έχει αυξηθεί ελαφρώς και σήμερα ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών με CF είναι ενήλικες. Μία προφανής συνέπεια αυτής της εν τω βάθει αλλαγής είναι τα αυξανόμενα ερωτήματα που εγείρονται σχετικά με τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες.

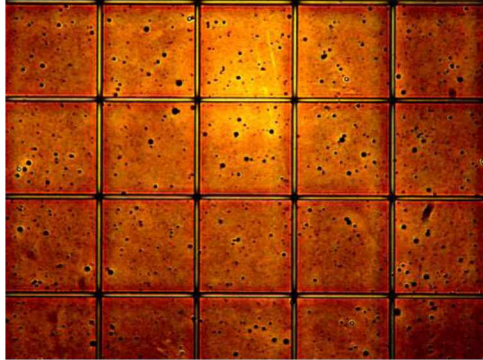
Οι άνδρες που πάσχουν από κυστική ίνωση είναι στérροι σε ποσοστό σχεδόν 97%. Παρουσιάζουν σημαντικές ανατομικές ανωμαλίες της αναπαραγωγικής τους οδού, στις περισσότερες περιπτώσεις με συγγενή αμφοτερόπλευρη απουσία των σπερματικών πόρων (Congenital Bilateral Absence of the Vans Deferens, CBAVD), η οποία εμπλέκεται άμεσα σε πολλές πτυχές της ανδρικής αναπαραγωγής, με γνωστές επιπτώσεις στην ικανότητα των σπερματοζωαρίων για γονιμοποίηση και έκκριση διττανθρακικών. Στην πραγματικότητα, οι άνδρες ασθενείς με CF μπορεί να γίνουν γονείς με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Πρόκειται για την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη θεραπεία γονιμότητας παγκοσμίως, που έχει βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία.

Οι περισσότερες γυναίκες με κυστική ίνωση έχουν φυσιολογική αναπαραγωγική οδό και μπορεί να είναι σε θέση να συλλάβουν αυθόρμητα, αλλά μπορούν να τις επηρεάσουν πολυπαραγοντικά προβλήματα γονιμότητας. Η κύρια αιτία θα μπορούσε να είναι η δύσκολη μεταφορά σπέρματος μέσω της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, ενώ δευτερογενείς αιτίες μπορούν να αντιπροσωπεύουν οι πυκνές εκκρίσεις, η πνευμονική λειτουργία και η διατροφική κατάσταση τη στιγμή της σύλληψης, που επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα (Casciaro et al., 2015).

4.1 Γονιμότητα σε άνδρες με κυστική ίνωση

Όπως προαναφέρθηκε, η κυστική ίνωση είναι μία πολυσυστημική νόσος. Λόγω της σημαντικής βελτίωσης στην πρόγνωση, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η αναπαραγωγική λειτουργία έχει καταστεί μία από τις νέες «κόκκινες σημαίες» (red flags) στη διαχείριση των ενηλίκων ασθενών με CF. Η υπογονιμότητα σε άνδρες με κυστική ίνωση έχει

μελετηθεί εκτενώς. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων διαπιστώνεται ότι είναι δευτερογενής επίπτωση λόγω ατροφίας ή δυσπλασίας των σπερματικών πόρων, που οδηγούν σε αποφρακτική αζωοσπερμία (Εικόνα 9) (Casciari et al., 2015).

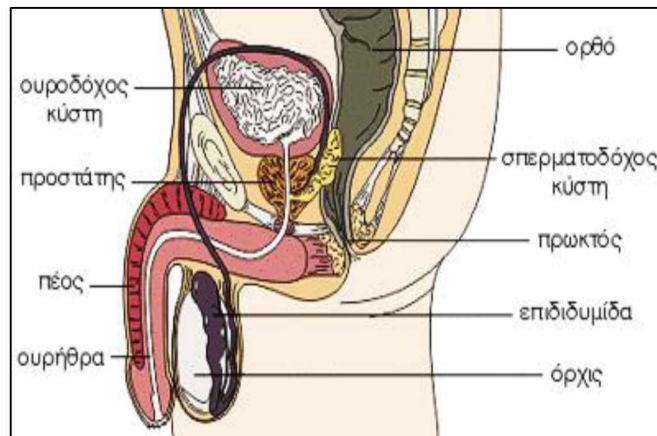


Εικόνα 9: Σπερμοδιάγραμμα που πραγματοποιήθηκε σε 34χρονο ασθενή με κυστική ίνωση και αζωοσπερμία. Πηγή: *Casciari et al., 2015*

4.1.1 Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος άρρενος ατόμου και κυστική ίνωση

Το σπέρμα παράγεται στους όρχεις. Στην συνέχεια, διαμέσου του σπερματικού πόρου «ταξιδεύει» προς τον αδένα προστάτη, την ουρήθρα και τέλος στο πέος, όπου πραγματοποιείται η εκσπερμάτωση (Εικόνα 10). Στους άνδρες με CF εμφανίζεται αποφρακτική αζωοσπερμία, δηλαδή ο σπερματικός πόρος ενδέχεται είτε να μην έχει αναπτυχθεί φυσιολογικά, ή να αποφράσσεται από παχύρρευστη βλέννα, μία κατάσταση που καθιστά αδύνατη τη διέλευση του σπέρματος. Ακόμη και εάν οι όρχεις παράγουν σπέρμα και η συνουσία είναι φυσιολογική, κατά την εκσπερμάτωση δεν παρατηρείται σπέρμα, και επομένως δεν μπορεί να επέλθει εγκυμοσύνη.

Οι σεξουαλικές ορμόνες και οι αδένες δεν επηρεάζονται από την κυστική ίνωση. Η σεξουαλική ανάπτυξη, η επιθυμία και η απόδοση είναι φυσιολογικές. Μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί τρόπος επιδιόρθωσης του προβλήματος και εξαιτίας αυτού ποσοστό της τάξης του 98% περίπου των ανδρών με CF εμφανίζουν προβλήματα γονιμότητας και στειρότητας. Σε ορισμένους άνδρες που πάσχουν, οι σπερματικοί πόροι δεν έχουν αποφραχθεί πλήρως, επομένως είναι σε θέση να τεκνοποιήσουν (Cunningham and Taussig, 2013; Leach, 2016; Makker et al., 2009).



Εικόνα 10: Αναπαραγωγικό σύστημα άρρενος ατόμου. Πηγή: <http://somakid.wikidot.com/man>

4.1.2 Παθογένεση

Η ελαττωματική λειτουργία του CFTR καναλιού ιόντων προκαλεί πρόωμη απόφραξη της ανδρικής γεννητικής οδού, λόγω των αφυδατωμένων εκκρίσεων. Αυτός ο μηχανισμός, οδηγεί στη συνέχεια, σε δομικές αλλαγές στην αναπαραγωγική οδό, προκαλώντας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συγγενή αμφοτερόπλευρη απουσία των σπερματικών πόρων (CBAVD). Σε πρώιμες μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση και αζωοσπερμία, η CBAVD αναφέρθηκε σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης (Casciari et al., 2015). Υπό το φως αυτών των ευρημάτων, ο Holcalaw και οι συνεργάτες του υπέθεσαν μία μοναδική γενετική αιτία των CF και CBAVD (Holsclaw et al., 1971). Συνήθως, το εγγύς τμήμα της επιδιδυμίδα είναι παρόν και αυτό επιτρέπει τη συλλογή σπέρματος σε ασθενείς με κυστική ίνωση κατά τη διάρκεια λήψης σπερματοζωαρίων (Casciari et al., 2015).

Η αποφρακτική δυσλειτουργία δεν είναι η μόνη αιτία υπογονιμότητας στους άνδρες με κυστική ίνωση. Περαιτέρω μελέτες έχουν αποδείξει ότι η CFTR πρωτεΐνη μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην σπερματογένεση και την ωρίμανση του σπέρματος (Meschede et al., 1997). Έχει παρατηρηθεί επίσης αυξημένη συχνότητα CFTR μεταλλάξεων σε πληθυσμό ανδρών με μειωμένη ποιότητα σπέρματος (van der Ven et al., 1996). Η ιστολογική εξέταση βιοψιών όρχεων ασθενών με CF υποδεικνύει ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών σπερματογένεσης, συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού των ώριμων σπερματίδων και της αναστολής της ωρίμανσης. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν

να αντιπροσωπεύουν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των CFTR ανωμαλιών σε σπερματικά σωληνάρια του όρχεος ή σπερματοζωάρια (Casciari et al., 2015).

Η CFTR πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές πτυχές της ανδρικής αναπαραγωγής, με γνωστές επιπτώσεις σε CBAVD και κυστική ίνωση. Ως γνωστό, δεν λειτουργεί μόνο ως κανάλι ιόντων αλλά αποτελεί επίσης ένα ευέλικτο σηματοδοτικό μόριο που αλληλεπιδρά με περισσότερες από 180 διαφορετικές πρωτεΐνες. Η CFTR εκφράζεται στο σύνολο της γεννητικής οδού (Trezise et al., 1993), ωστόσο, δεν είναι ακόμη γνωστό ποιος είναι ο ρόλος του στους βοηθητικούς αδένες του άρρενος, εκτός της επιδιδυμίδας (Casciari et al., 2015).

Ένας σημαντικός ρόλος στη λειτουργία του σπέρματος προτάθηκε λόγω της εμπλοκής της CFTR πρωτεΐνης στην έκκριση HCO_3 και της επίδρασής της στην ικανότητα του σπέρματος για γονιμοποίηση (Wang et al., 2003). Η CFTR υπάρχει στο ανθρώπινο σπέρμα και εμπλέκεται σε φάσεις κινητικότητας και φάσεις ικανότητας για γονιμοποίηση. Σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες σε ποντικούς με CF έχει δειχθεί μειωμένη κινητικότητα και ικανότητα του σπέρματος, με επακόλουθο μειωμένο ποσοστό γονιμότητας. Τα εν λόγω ευρήματα υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο της CFTR πρωτεΐνης στις λειτουργίες του σπέρματος (Xu et al., 2007).

4.1.3 CBAVD

Η CBAVD είναι μία συγγενής πάθηση στην οποία οι σπερματικοί πόροι δεν αναπτύσσονται σωστά και προκαλούν ανδρική υπογονιμότητα λόγω της ολικής απόφραξης της αναπαραγωγικής οδού. Η CBAVD αντιπροσωπεύει ποσοστό της τάξης του 1%–2% περίπου της συνολικής υπογονιμότητας στους άνδρες και είναι αποτέλεσμα γενετικών ανωμαλιών. Περισσότεροι από τους μισούς άνδρες με CBAVD (62%–80%) φέρουν μία CFTR μετάλλαξη. Οι ανατομικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρη ή μονομερή απουσία των σπερματικών πόρων και ανωμαλίες των σπερματικών κυστιδίων. Τα άτομα με CBAVD δεν παρουσιάζουν συνήθως κλινικά συμπτώματα της κυστικής ίνωσης, αλλά δεν είναι ασυνήθιστα ευρήματα υποκλινικών χαρακτηριστικών της CF (ήπια αύξηση γλωριδίου κατά τη δοκιμασία ιδρώτα, χρόνια ιγμορίτιδα, ρινικοί πολύποδες). Στην πραγματικότητα, πολλοί ειδικοί θεωρούν την CBAVD ως ήπια μορφή της κυστικής ίνωσης (Casciari et al., 2015; Durieu et al., 1995).

4.1.4 Άλλες ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων

Οι ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων ενδέχεται να αναπτυχθούν νωρίς στην κυστική ίνωση, αλλά είναι λιγότερο συχνές στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Το 2002, ο Blau και οι συνεργάτες του περιέγραψαν ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων σε αγόρια με κυστική ίνωση, πραγματοποιώντας υπερηχογραφία πυέλου και όσχεου σε 12 άτομα ηλικίας 2 έως 12 ετών (Blau et al., 2002). Οι ερευνητές εντόπισαν υποπλασία των σπερματικών κυστιδίων, μικρολιθίαση των όρχεων και ανωμαλίες της επιδιδυμίδας, όπως κύστεις, υπό- ή υπερηχογένεια. Ωστόσο, ο πληθυσμός των παιδιών με κυστική ίνωση που μελετήθηκε ήταν εξαιρετικά μικρός. Απαιτούνται μεγαλύτερης έκτασης μελέτες για προσδιορισμό της έναρξης, της εμφάνισης και της εξέλιξης των ουρογεννητικών ανωμαλιών σε άρρενα νεαρά άτομα με CF (Casciari et al., 2015).

Σε ενήλικα άτομα με κυστική ίνωση, οι όρχεις είναι συνήθως συμμετρικοί και έχουν φυσιολογική ηχογένεια. Υπάρχουν, ωστόσο, περιπτώσεις, οι οποίες έχουν παρουσιάσει ήπια ανομοιοηχογένεια ή/και ραβδωτή εμφάνιση. Εστιακές ανομοιογένειες φαίνεται να είναι σπάνιες, με τους όζους των όρχεων, κύστεις στην επιδιδυμίδα, πολλαπλές κύστεις με ιζήματα ή/και ασβεστοποιήσεις, να αντιπροσωπεύουν τις συχνότερες εκδηλώσεις. Αρκετά χαρακτηριστικά μπορούν να επηρεάσουν το φαινότυπο σε αυτούς τους ασθενείς (γονότυπος, κλινικά χαρακτηριστικά, ηλικία). Περαιτέρω μελέτες είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου και συσχετίσεων για αυτές τις ανωμαλίες στην κυστική ίνωση (Casciari et al., 2015).

4.1.5 Διαχείριση γονιμότητας σε άνδρες με κυστική ίνωση

Τα τελευταία είκοσι χρόνια, η σχετική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με CF και η ταυτόχρονη ανάπτυξη νέων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν αυξήσει σημαντικά τις ευκαιρίες ώστε να γίνουν γονείς. Είναι πολύ σημαντικό να ξεκινήσει νωρίς και αποτελεσματικά η διαχείριση της γονιμότητας στα άτομα αυτά (Casciari et al., 2015).

Η κλινική διαχείριση των αναπαραγωγικών προβλημάτων σε άνδρες που επηρεάζονται από την κυστική ίνωση πρέπει να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της εφηβείας με περιοδική αξιολόγηση του όγκου και της συνοχής των όρχεων και όλων των άλλων σημείων αρρενοποίησης, που υποδηλώνουν ανάλογη παραγωγή τεστοστερόνης. Τα

επίπεδα ορμονών (όπως η συγκέντρωση ωχρινοτρόπου ορμόνης [Luteinizing Hormone, LH], θυλακιοτρόπου ορμόνης [Follicle Stimulation Hormone, FSH] και τεστοστερόνης στον ορό) είναι συνήθως φυσιολογικά στους άνδρες με κυστική ίνωση, υποδηλώνοντας στις περισσότερες περιπτώσεις, φυσιολογική σπερματογένεση. Χρήσιμη θα ήταν επίσης μία βαθύτερη εξέταση για τον εντοπισμό της παρουσίας των σπερματικών πόρων (ψηλάφηση στο άνω τμήμα του οσχέου), αλλά η οριστική διάγνωση της CBAVD μπορεί να καταστεί με ακτινολογικές εξετάσεις.

Δεν υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με τη μορφολογική μελέτη του όσχεου σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση, αλλά η δια-ορθική υπερηχογραφία θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα καλό εργαλείο για την αξιολόγηση των ανωμαλιών στο σχήμα, στον όγκο και στη δομή των όρχεων, της επιδιδυμίδας και της σπερματικής χορδής. Τέλος, η υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφία του οσχέου είναι μία μη επεμβατική δοκιμασία, που θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την ανάλυση του πυελικού τμήματος του ουρογεννητικού σωλήνα (από τη βουβωνική χώρα έως τους όρχεις) και όλων των δομών του οσχέου (Casciaro et al., 2015).

Η διάγνωση της αζωοσπερμίας θα μπορούσε να υποστηριχθεί και να επιβεβαιωθεί με ανάλυση σπέρματος. Σε περίπτωση ανωμαλιών των σπερματικών κυστιδίων, η ανάλυση του σπέρματος θα υποδείξει χαμηλή τιμή pH, λόγω της έλλειψης συγκεντρώσεων φρουκτόζης στο σπέρμα και συχνά χαμηλό όγκο εκσπερμάτωσης. Στις περιπτώσεις αυτές, το σπέρμα παράγεται από τον προστάτη, χωρίς καμία συμβολή των κυστιδίων. Τυπικά, άνδρες με απουσία των σπερματικών πόρων επιδεικνύουν χαμηλό όγκο (συντά λιγότερο από 0.5 ml) και όξινο σπέρμα (Wilschanski et al., 1996).

4.1.6 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε άνδρες με κυστική ίνωση

4.1.6.1 Συμβουλευτική

Οι άνδρες με CF και οι σύντροφοί τους, που θέλουν να ξεκινήσουν θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, χρειάζονται μία κατάλληλη γενετική, ιατρική και ψυχολογική συμβουλευτική. Οι γενετικές εξετάσεις πρέπει να εκτελεστούν στον ασθενή (εάν δεν έχουν ήδη γίνει) και στη σύντροφό του, προκειμένου να καθοριστεί ο κίνδυνος γέννησης πάσχοντος παιδιού. Σε περίπτωση ατελούς γενετικής αξιολόγησης ή υψηλού κινδύνου υποτροπής της κυστικής ίνωσης, συνιστάται επίσης προγεννητική ή

προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, καθώς επίσης και εξέταση ζητημάτων ηθικής και νομοθεσίας, διότι σε ορισμένες χώρες δεν επιτρέπονται οι προεμφυτευτικές γενετικές εξετάσεις. Όλες αυτές οι διαδικασίες έχουν ψυχολογικό, ηθικό και υγειονομικό κόστος, επομένως θα μπορούσαν να εξεταστούν εναλλακτικά μέτρα (όπως υιοθεσία ή χρήση δότη σπέρματος). Ένα άλλο εξίσου σημαντικό ζήτημα είναι η πρόγνωση του εν δυνάμει πατέρα που επηρεάζεται με κυστική ίνωση. Αυτό το λεπτό ζήτημα απαιτεί την παρέμβαση κλινικού ιατρού εξειδικευμένου στην κυστική ίνωση και ψυχολόγου, σε συνδυασμό με έναν έμπειρο ειδικό γονιμότητας (Casciari et al., 2015).

4.1.6.2 Συλλογή σπέρματος

Η ανάκτηση σπέρματος είναι μία διαδικασία που χρησιμοποιείται για τη λήψη σπέρματος για λόγους γονιμότητας. Σε γενικές γραμμές είναι απαραίτητη σε περίπτωση αζωοσπερμίας ή σε άνδρες που αδυνατούν να εκσπερματίσουν. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η συλλογή σπέρματος πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF) και την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI), ώστε να επιτευχθούν εύλογα ποσοστά εγκυμοσύνης (Smith, 2010).

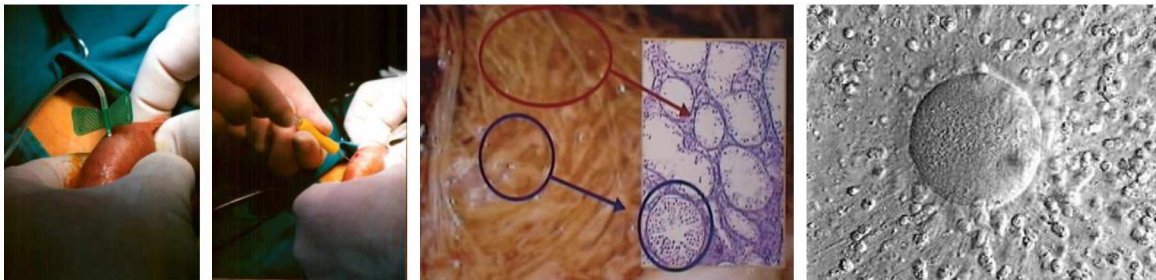
Η συλλογή σπέρματος θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με αναρρόφηση από την επιδιδυμίδα ή απευθείας από τους όρχεις. Στην κυστική ίνωση, το εγγύς τμήμα της επιδιδυμίδας είναι συνήθως παρόν, οπότε η διαδικασία είναι σχετικά απλή. Οι τεχνικές συλλογής περιλαμβάνουν (Casciari et al., 2015):

1. ***Διαδερμική επιδιδυμική αναρρόφηση σπέρματος*** (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration, PESA) από την κεφαλή της επιδιδυμίδας, η οποία πραγματοποιείται με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης μετά από τοπική αναισθησία και είναι συνήθως γρήγορη και καλώς ανεκτή από τον ασθενή.
2. ***Μικροχειρουργική επιδιδυμική αναρρόφηση σπέρματος*** (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration, MESA), η οποία περιλαμβάνει τη χειρουργική διάνοιξη της επιδιδυμίδας με χρήση μικροσκοπίου και αναρρόφηση του

επιδιδυμικού υγρού για ανεύρεση σπερματοζωαρίων. Συνιστάται σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας με φυσιολογική σπερματογένεση.

3. **Διαδερμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από τους όρχεις** (Percutaneous Testicular Aspiration, TESA), συνιστάται σε περιπτώσεις αποφρακτικής αζωοσπερμίας με φυσιολογική σπερματογένεση και πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία όπως και η PESA (Εικόνα 11Α).
4. **Χειρουργική βιοψία όρχεων** (Εικόνα 11Β).
5. **Εξαγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις** (Testicular Sperm Extraction, TESE), η οποία συνιστάται σε περιπτώσεις αποφρακτικής και μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας και περιλαμβάνει ανοικτή βιοψία και συλλογή μικρών τεμαχιδίων ορχικού ιστού (Εικόνα 11Γ).

Η κρυοσυντήρηση του σπέρματος είναι δυνατή και αντιπροσωπεύει μία ευκαιρία για μελλοντική χρήση των σπερματοζωαρίων, αλλά απαιτείται συνήθως επαναλαμβανόμενη επιδιδυμική αναρρόφηση. Αυτές οι διαδικασίες εκτελούνται συνήθως την ίδια μέρα με τη συλλογή ωαρίων της συντρόφου (Εικόνα 11Δ), ώστε να εξασφαλιστεί υψηλός αριθμός κινητικών σπερματοζωαρίων κατά την περίοδο της γονιμοποίησης (Casciari et al., 2015).

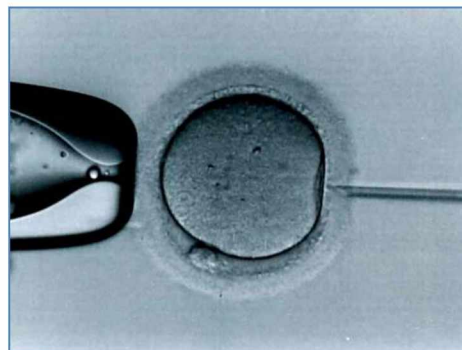


Εικόνα 11: Τεχνικές συλλογής σπέρματος (Α) Διαδερμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (Percutaneous Testicular Aspiration, TESA) που πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία, (Β) Διαδερμική βιοψία όρχεως, (Γ) Εξαγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (Testicular Sperm Extraction, TESE), (Δ) Καλλιέργεια ωοκυττάρων. Πηγή: Casciari et al., 2015

4.1.6.3 Θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η πρώτη εμπειρία της εξωσωματικής γονιμοποίησης με σπέρμα μέσω επιδιδυμικής αναρρόφησης καταγράφεται το 1985 (Temple – Smith et al., 1985). Τα επόμενα χρόνια, αναφέρονται αρκετές εμπειρίες σε ασθενείς με CBAVD (Silber et al., 1988). Εκείνη την περίοδο, τα ποσοστά γονιμοποίησης ήταν χαμηλά (< 20%), με πολύ χαμηλά παράλληλα ποσοστά γεννήσεων. Μία σημαντική αύξηση των αποτελεσμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία, παρατηρήθηκε με την εισαγωγή της ICSI, που παρουσιάστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1990.

Η πρώτη μεγάλη εμπειρία με την ICSI, στις Η.Π.Α., δημοσιεύτηκε από τον Sherins και συνεργάτες το 1995 (Sherins et al., 1995). Αυτή η τεχνική πραγματοποιήθηκε μετά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης για εξαγωγή ενός έως περισσοτέρων ωαρίων από μία γυναίκα. Η διαδικασία πραγματοποιείται υπό το μικροσκόπιο, χρησιμοποιώντας συσκευές πολλαπλής μικροεπεξεργασίας, προκειμένου να επιτραπεί η άμεση έγχυση ενός μόνο σπέρματος σε ένα ανθρώπινο ωάριο. Αυτή η τεχνική αποτελεί σήμερα την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη θεραπεία γονιμοποίησης και έχει αυξήσει τις πιθανότητες επιτυχούς γονιμοποίησης και εγκυμοσύνης. Η τεχνική ICSI επιτρέπει ίδια ποσοστά γονιμοποίησης και εγκυμοσύνης μεταξύ ανδρών με κυστική ίνωση και ανδρών χωρίς αποφρακτική νόσο των σπερματικών πόρων (Εικόνα 12) (Casciaro et al., 2015).



Εικόνα 12: Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Πηγή: Casciaro et al., 2015

4.2 Γονιμότητα σε γυναίκες με κυστική ίνωση

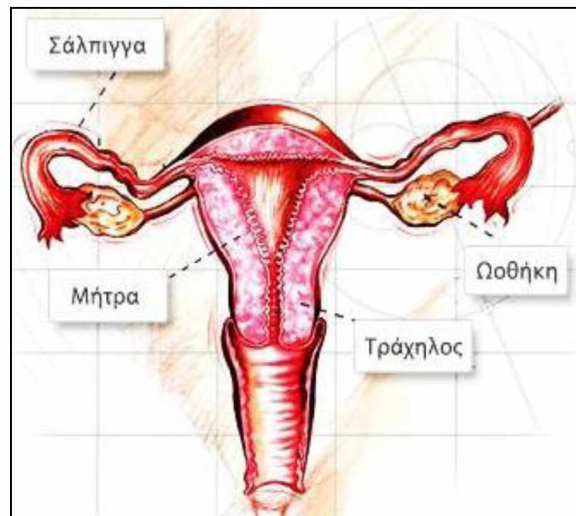
Αν και οι περισσότεροι άνδρες με CF έχουν σημαντικές ανατομικές ανωμαλίες στην αναπαραγωγική οδό, οι περισσότερες γυναίκες με κυστική ίνωση έχουν ανατομικά φυσιολογική αναπαραγωγική οδό και ενδέχεται να συλλάβουν αυθόρμητα. Τα προβλήματα γονιμότητας στις γυναίκες με κυστική ίνωση είναι πολυπαραγοντικά. Η κύρια αιτία είναι η δύσκολη μεταφορά σπέρματος μέσω της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, δευτερογενώς λόγω πυκνών εκκρίσεων. Επιπρόσθετα, υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις – ειδικά όσον αφορά την πνευμονική λειτουργία και τη διατροφική κατάσταση – έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη γονιμότητα των ασθενών αυτών.

Οι πρώτες αναφορές για επιτυχημένη εγκυμοσύνη σε γυναίκα με κυστική ίνωση έγιναν το 1960 (Siegel and Siegel, 1960) και το 1966 (Temple – Smith et al., 1985), όπου αναφέρθηκαν εγκυμοσύνες σε 10 διαφορετικές ασθενείς (Grand et al., 1966). Ωστόσο, οι πρώτες αναφορές ήταν αποθαρρυντικές. Μία επιθετική διαχείριση των λοιμώξεων, με παράλληλη σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της διατροφικής κατάστασης, οδήγησαν σε καλώς ανεκτές εγκυμοσύνες γυναικών με CF, ιδιαίτερα γυναικών με ήπιες έως μέτριες εκδηλώσεις της νόσου (Edenborough et al., 2000; Gilljam et al., 2000). Το μητρώο αρχείων κυστικής ίνωσης της Βόρειας Αμερικής (American CF Registry) ανέφερε ότι το 2007, ποσοστό της τάξης του 3%–4% των γυναικών με κυστική ίνωση, άνω των 17 ετών, έμειναν έγκυες (Cystic Fibrosis Foundation, 2007).

4.2.1 Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος ατόμου και κυστική ίνωση

Τα ωάρια παράγονται στις ωοθήκες και μετακινούνται από τις σάλπιγγες προς τη μήτρα, όπου μεγαλώνει το έμβρυο. Μετά την είσοδο των σπερματοζωαρίων στον κόλπο, «ταξιδεύουν» μέσω του τραχήλου στη μήτρα ώστε να γονιμοποιήσουν το ωάριο. Ο κόλπος διαθέτει εξωκρινείς αδένες που εκκρίνουν βλέννα για τη λίπανση του κόλπου και την ενίσχυση της μετακίνησης του σπέρματος (Εικόνα 13). Γυναίκες με CF έχουν φυσιολογική ή ελάχιστα μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης σε σχέση με γυναίκες χωρίς CF. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται δυσκολία σύλληψης αλλά και αποθάρρυνση μίας πιθανής εγκυμοσύνης λόγω κακής αναπνευστικής κατάστασης. Οι σεξουαλικές ορμόνες

και οι αδένες δεν επηρεάζονται. Επιπρόσθετα, η σεξουαλική ανάπτυξη, η επιθυμία και η απόδοση είναι φυσιολογικές. Το πρόβλημα στις γυναίκες με κυστική ίνωση έγκειται στην παραγωγή παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας στον κόλπο και στον τράχηλο της μήτρας, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη μετακίνηση του σπέρματος προς το ωάριο, ώστε να λάβει χώρα η γονιμοποίηση (Cunningham and Taussig, 2013; Leach, 2016).



Εικόνα 13: Αναπαραγωγικό Σύστημα θήλεος ατόμου.
Πηγή: <http://sopakid.wikidot.com/wom>

4.2.2 Παθογένεση

Η κυστική ίνωση έχει συσχετιστεί με τη γυναικεία υπογονιμότητα, ωστόσο, οι υποκείμενες αιτίες παραμένουν ασαφείς. Η πλειοψηφία των γυναικών με CF έχουν φυσιολογική γονιμότητα, αλλά ασθενείς με προχωρημένη νόσο ενδέχεται να εμφανίσουν διαταραχές στην ωορρηξία και αμηνόρροια (Johannesson et al., 1998). Αν και τα περισσότερα θήλεα άτομα έχουν φυσιολογικούς εμμηνορροϊκούς κύκλους, παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα χαμένων ή ακανόνιστων κύκλων εμμηνορροίας και αμηνόρροια. Αυτό είναι πιθανότερο σε άτομα με μειωμένο ποσοστό σωματικού λίπους και σε περιπτώσεις υποσιτισμού ή διατροφικών διαταραχών (Casciari et al., 2015).

Τα προβλήματα γονιμότητας μπορεί να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου, το χαμηλό βάρος και με μη ικανοποιητικό έλεγχο του διαβήτη που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (Edenborough, 2001).

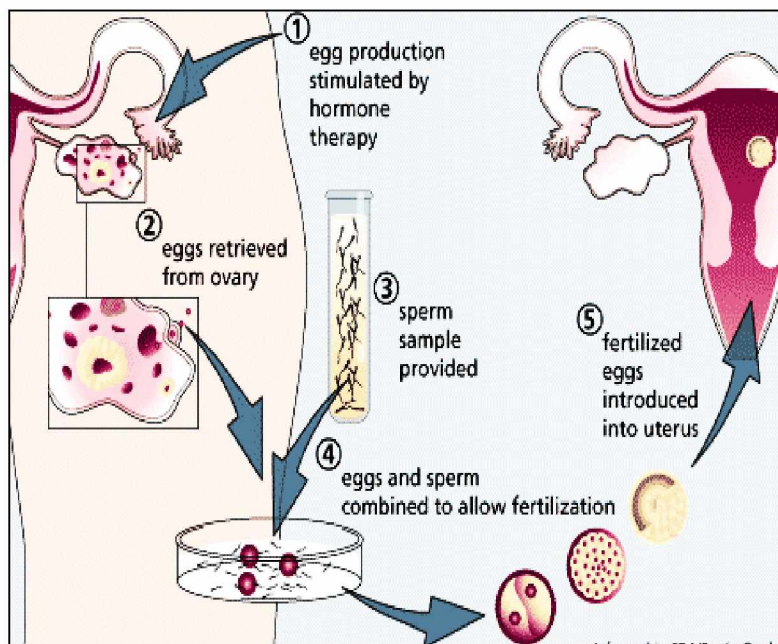
Για αρκετά χρόνια, θεωρούνταν ότι η πυκνή τραχηλική βλέννα που είναι παρούσα σε περιπτώσεις κυστικής ίνωσης στην αναπαραγωγική οδό των γυναικών ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχές της γονιμότητας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, όταν ένα ωάριο απελευθερώνεται από τις ωοθήκες, η τραχηλική βλέννα της μήτρας αραιώνεται και επιτρέπει την ευκολότερη διέλευση του σπέρματος στην μήτρα με απώτερο σκοπό τη γονιμοποίηση. Η αυξημένη πυκνότητα της βλέννας σε γυναίκες με CF μπορεί θεωρητικά να λειτουργήσει ως εμπόδιο στη διείσδυση του σπέρματος και να μειώσει τη γονιμότητα. Εντούτοις, στην σύγχρονη εποχή, η πλειοψηφία των γυναικών με CF δεν αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη σύλληψη (Casciaro et al., 2015).

Το 2008, ο Hodges και οι συνεργάτες του μελέτησαν ένα μοντέλο ποντικού με κυστική ίνωση. Έδειξαν ότι, σε ποντικούς με κυστική ίνωση, η κύρια αιτία της μειωμένης γονιμότητας ήταν μία διαταραχή στη μεταφορά του σπέρματος εντός της αναπαραγωγικής οδού του θήλεος ατόμου. Βάσει της εμπειρίας τους, η περίσσεια τραχηλικής βλέννας διαδραμάτισε δευτερεύοντα ρόλο, καθώς αντί για φυσικό φραγμό, η μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης φάνηκε να οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή υγρών στο αναπαραγωγικό σύστημα, με επακόλουθη μείωση του αριθμού του σπέρματος στην σάλπιγγα (ωαγωγό) (Hodges et al., 2008). Συμπερασματικά, η CFTR θα μπορούσε να διαδραματίζει ρόλο στον έλεγχο των υγρών της αναπαραγωγικής οδού του θήλεος ατόμου, αλλά και στη ικανότητα του σπέρματος για γονιμοποίηση και τη μεταφορά διττανθρακικών (Casciaro et al., 2015).

4.2.3 Θεραπείες γονιμότητας σε γυναίκες

Εάν μία γυναίκα με κυστική ίνωση πάρει την απόφαση να αποκτήσει παιδί, πιθανότατα θα είναι σε θέση να συλλάβει χωρίς καμία θεραπεία γονιμότητας. Εάν όμως καταστεί αδύνατο, τότε υπάρχουν θεραπείες γονιμότητας με βασικότερη την *in vitro* γονιμοποίηση (τεχνητή ή εξωσωματική γονιμοποίηση) η οποία αποτελείται από τέσσερα στάδια (Cunningham and Taussig, 2013) (Εικόνα 14):

- a. **Διέγερση των ωοθηκών:** Περιλαμβάνει τη λήψη ορμονικής αγωγής για την παραγωγή περισσότερων ωαρίων.
- b. **Συλλογή ωαρίων:** Μετά την ωρίμανση, τα κύτταρα των ωαρίων συλλέγονται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση με τοπική αναισθησία. Την ίδια ημέρα ζητείται και από τον σύντροφο να δώσει δείγμα σπέρματος.
- c. **Γονιμοποίηση:** Η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα στο εργαστήριο. Η διαδικασία έχει ως στόχο την παραγωγή ενός γονιμοποιημένου ωαρίου.
- d. **Μεταφορά εμβρύου:** Τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα 48 ώρες μετά την ωοληψία και στη συνέχεια λαμβάνεται φαρμακευτική αγωγή για 15 ημέρες με σκοπό να αυξηθούν οι πιθανότητες εμφύτευσης του εμβρύου στη μήτρα. Έπειτα πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης.



Εικόνα 14: In vitro γονιμοποίηση. Πηγή: <https://www.quora.com>

4.2.4 Επιπτώσεις της εγκυμοσύνης στην κυστική ίνωση

Οι φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης ενδέχεται να συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και στον κίνδυνο θνησιμότητας για τη μητέρα με CF. Η ογκομετρική αύξηση της κοιλιακής χώρας, με επακόλουθη μετατόπιση του διαφράγματος προς τα πάνω, προκαλεί μείωση του λειτουργικού υπολειπόμενου όγκου αέρα, και ταυτόχρονη αύξηση του κατά λεπτού αερισμού ηρεμίας, που ίσως οδηγήσει σε σχετική αναπνευστική διαταραχή. Επίσης η ανταλλαγή αερίων παρουσιάζει εν τω βάθει αλλοιώσεις σε έγκυες γυναίκες, με αυξημένη κλίση του κυψελιδικού και αρτηριακού οξυγόνου, ιδιαίτερα σε ύπτια θέση (Whitty, 2010).

Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι με προσαρμογή του προβλεπόμενου ποσοστού του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου (FEV1), του βάρους, του ύψους και του ποσοστού πνευμονικής παρόξυνσης, η εγκυμοσύνη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Επιπρόσθετα, η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να είναι επιβλαβής ακόμη και σε ένα υποσύνολο γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη ή με FEV1 μικρότερο από το 40% της προβλεπόμενης τιμής. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των εκβάσεων της εγκυμοσύνης για το έμβρυο είναι η σοβαρότητα της πνευμονικής δυσλειτουργίας της μητέρας και η διατροφική κατάσταση. Σημειώνεται επίσης ότι σε γυναίκες με προχωρημένη πνευμονική νόσο, ο πρόωρος τοκετός είναι πολύ συχνός (Goss et al., 2003).

Ο McMullen και οι συνεργάτες του, το 2006 συνέκριναν τα κλινικά στοιχεία εγκύων γυναικών με κυστική ίνωση, με εκείνα μίας ομάδας ασθενών με CF που δεν είχαν τεκνοποιήσει ποτέ. Αυτή η μεγάλης έκτασης μελέτη παρατήρησης έδειξε μία ασήμαντη διαφορά όσον αφορά στη μείωση του FEV1 μεταξύ των δύο ομάδων (6.8% στην ομάδα των εγκύων και 4.7% στην ομάδα των μη εγκύων, $P=0.61$). Οι αναπνευστικές παροξύνσεις και οι νοσηλείες αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως επίσης ο αριθμός των επισκέψεων σε περιβάλλον εξωτερικών-ασθενών και ο αριθμός των χορηγούμενων θεραπειών. Στο έμβρυο αντιθέτως, ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες δεν είναι αυξημένος και ο θηλασμός είναι εφικτός χωρίς επιπλοκές (McMullen et al., 2006).

4.2.5 Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν πολλοί κλινικοί προγνωστικοί δείκτες, που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε γυναίκες με κυστική ίνωση, αλλά η προγεννητική πνευμονική λειτουργία αντιπροσωπεύει σαφώς τον σημαντικότερο προβλεπτικό παράγοντα. Σε γυναίκες με κακή διατροφική κατάσταση, η πνευμονική υπέρταση και η σχετική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας κατά τους τρεις πρώτους μήνες κύησης πρέπει να εξετάζονται, λόγω του υψηλού κινδύνου μητρικής θνησιμότητας. Επιπλέον, σε απειλητικές για τη ζωή περιπτώσεις πρέπει να εξεταστεί και η θεραπευτική έκτρωση (Lau et al., 2010).

1. Πνευμονική λειτουργία

Οι FEV1%, PO₂ και PCO₂ είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των εκβάσεων της εγκυμοσύνης. Το 1995, ο Edenborough και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι μία τιμή προγεννητικού FEV1 < 60% της προβλεπόμενης τιμής προκαλεί μεγαλύτερη έκπτωση της πνευμονική λειτουργίας, υψηλότερη συχνότητα πρόωρων βρεφών και υψηλότερη θνησιμότητα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί επιτυχείς εγκυμοσύνες σε ασθενείς με κυστική ίνωση με διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία (FEV1 < 50% της προβλεπόμενης τιμής), με τις περισσότερες να επιστρέφουν στην αρχική πνευμονική τους κατάσταση μετά το πέρας της εγκυμοσύνης (Edenborough et al., 1995). Η μόνη αντένδειξη για εγκυμοσύνη σε γυναίκες ασθενείς με κυστική ίνωση είναι η πνευμονική υπέρταση που συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της κύησης. Ένα ηχοκαρδιογράφημα μπορεί να είναι χρήσιμο για την εξατομίκευση της υποκείμενης πνευμονικής υπέρτασης και της πνευμονικής καρδιάς, προκειμένου να ενημερωθεί η ασθενής για τον υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας σε περίπτωση κύησης (Whitty, 2010).

2. Παγκρεατική ανεπάρκεια και σακχαρώδης διαβήτης

Σε προηγούμενες μελέτες, η παγκρεατική ανεπάρκεια θεωρήθηκε ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Στην πραγματικότητα, με τα σύγχρονα συμπληρώματα παγκρεατικών ενζύμων, αποτελεί πλέον ένα ασήμαντο πρόβλημα. Οι γυναίκες με κυστική ίνωση που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν πρέπει να

ελέγχονται για δυσανεξία στη γλυκόζη πριν την σύλληψη και η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί στις 20 εβδομάδες της κύησης. Η θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται σε περίπτωση παρατηρούμενων ανωμαλιών της γλυκόζης στο αίμα (Casciari et al., 2015).

3. Διατροφική κατάσταση

Η κακή διατροφική κατάσταση είναι χωρίς αμφιβολία ένας από τους πιο σχετικούς παράγοντες κινδύνου για τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση και ο σοβαρός υποσιτισμός ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 18 \text{ kg/m}^2$) αποτελεί σχετική αντένδειξη για εγκυμοσύνη. Η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συστήνεται στα 11–12 kg, ενώ μία κακή έκβαση σχετίζεται ιδιαίτερα με αύξηση μικρότερη από 4.5 kg. Ως εκ τούτου, μία υψηλής θερμιδικής αξίας πρόσληψη θα πρέπει να διατηρείται και η μη ιδανική αύξηση του βάρους αποτελεί ένδειξη για επιθετική διατροφική παρέμβαση (διατροφικά συμπληρώματα, ρινογαστρική ή γαστροστομική σίτιση) (Hilman et al., 1996).

4. Μικροβιολογικά ζητήματα

Το σύμπλεγμα *Burkholderia cepacia* θεωρείται εδώ και αρκετά χρόνια σχετική αντένδειξη για εγκυμοσύνη σε περιπτώσεις ασθενών με CF, καθώς η μόλυνση από το εν λόγω σύμπλεγμα φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερη μητρική θνησιμότητα (Tanser et al., 2000). Το *B. cepacia* θεωρείται ότι σχετίζεται επίσης με πρόωρο τοκετό, απώλεια βάρους, και ταχεία έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό του ρόλου του σε κύσεις ασθενών με CF (Bose et al., 1997).

5. Μεταμόσχευση πνεύμονα

Έχουν αναφερθεί περιορισμένες περιπτώσεις εγκυμοσύνης μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Η μεγαλύτερη εμπειρία προέρχεται από μεταμόσχευση νεφρού. Σε σύγκριση με άλλες μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, οι δέκτες πνευμόνων παρουσιάζουν συχνότερες απορρίψεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υψηλότερο ποσοστό

απώλειας μοσχεύματος μετά τον τοκετό (Gyi et al., 2006). Η δυσλειτουργία του μοσχεύματος είναι απρόβλεπτη και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγώντας σε προοδευτική έκπτωση, καθώς και σε θάνατο μετά τον τοκετό. Ωστόσο, είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό της μακροπρόθεσμης επιβίωσης της μητέρας. Η προωρότητα και οι νεογνικές επιπλοκές στις εγκυμοσύνες αυτές είναι πολύ υψηλές (56% και 33% αντίστοιχα), αλλά δεν έχουν αναφερθεί μακροπρόθεσμες συνέπειες στα παιδιά (Chetty et al., 2011).

4.2.6 Διαχείριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με κυστική ίνωση

Η διαχείριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με κυστική ίνωση απαιτεί μία πολυεπιστημονική προσέγγιση. Πολυάριθμες μελέτες αναφέρουν περιπτώσεις και ανασκοπήσεις όσον αφορά στην εγκυμοσύνη ασθενών με κυστική ίνωση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες δοκιμές για οποιαδήποτε πτυχή διαχείρισης της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με CF. Το 2008, ο Edenborough και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με CF, με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και την εμπειρία των παιδίατρων, των ιατρών ενηλίκων ατόμων, των ιατρών μεταμοσχεύσεων, των νοσηλευτών, των φυσικοθεραπευτών, των διαιτολόγων, των φαρμακοποιών, των ψυχολόγων με εμπειρία στην κυστική ίνωση, καθώς και των αναισθησιολόγων και των μαιευτήρων με εμπειρία σε εγκυμοσύνες ασθενών με κυστική ίνωση (Edenborough et al., 2008).

4.2.6.1 Συμβουλευτική

Η συμβουλευτική συνιστάται για την υποβοήθηση της/του ασθενούς με κυστική ίνωση και του/της συντρόφου του, που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, σε θέματα που αφορούν την επεξήγηση των κινδύνων της απόφασής τους, όπως ιατρικές επιπτώσεις, θεραπευτικές επιλογές και του αντίκτυπου ενός μικρού παιδιού στην καθημερινή ζωή μίας γυναίκας με CF. Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου, πρέπει επίσης να συζητηθεί με το ζευγάρι. Ο γονότυπος CF πρέπει να καθοριστεί, εάν δεν είναι ήδη γνωστός και να εξεταστεί επίσης ο σύντροφος πριν από τη σύλληψη.

Οι γενετικές δοκιμασίες έχουν ευαισθησία <100% με ποσοστά ανίχνευσης από 70% έως 95% των CFTR μεταλλάξεων. Εάν ο σύντροφος δεν έχει υποβληθεί σε γενετικό

έλεγχο, δεδομένου ότι η συχνότητα του φορέα CF είναι 1:25, ο κίνδυνος προσβολής του βρέφους είναι 1:50, ενώ εάν ο σύντροφος είναι φορέας, ο κίνδυνος είναι 1:2. Σε περιπτώσεις που ο σύντροφος είναι επιβεβαιωμένα φορέας ή δεν έχει υποβληθεί σε εξετάσεις, θα πρέπει να προταθεί η πραγματοποίηση προγεννητικής γενετικής διάγνωσης στο ζευγάρι, με ανάλυση δείγματος χοριακών λαχνών (Chorionic Villus Sample, CVS) εντός του πρώτου τριμήνου της κύησης. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τεχνικούς κινδύνους που πρέπει να συζητηθούν με το ζευγάρι (Casciari et al., 2015).

Η ψυχολογική συμβουλευτική αποτελεί επίσης σημαντικό μέρος των συμβουλευτικών δραστηριοτήτων. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να παρέχει πληροφορίες για τη σεξουαλική υγεία και την αναπαραγωγή σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στα έφηβα κορίτσια. Οι ψυχολόγοι και οι κλινικοί ιατροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην ψυχολογική συμβουλευτική σε γυναίκες με CF που θέλουν να τεκνοποιήσουν (Casciari et al., 2015).

4.2.6.2 Φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Τα περισσότερα φάρμακα δεν έχουν δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες. Ζητήματα, όσον αφορά στη χρήση τους κατά την εγκυμοσύνη, είναι ο χρόνος έκθεσης (πριν από την σύλληψη, πρώτο, δεύτερο, τρίτο τρίμηνο κύησης ή περιγεννητικά), η συστηματική διαθεσιμότητα του φαρμάκου, και η ικανότητά του να διασχίζει τον πλακούντα. Οι παρενέργειες μπορεί να συνίστανται μεταξύ άλλων σε τερατογένεση, καθυστέρηση της ανάπτυξης, θάνατο, νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογικές διαταραχές και θνησιγένεια.

Οι περισσότερες εγκυμοσύνες είναι απρογραμματίστες. Επομένως, πολλά φάρμακα θα μπορούσαν να έχουν ληφθεί κατά τη στιγμή της σύλληψης και να συνεχίζονται κατά τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Πολλές γυναίκες επίσης με σοβαρές ασθένειες απαιτούν συνέχιση της θεραπείας. Ακόμη και εάν στη σύγχρονη εποχή υπάρχει εμπειρία στην καθοδήγηση της συνταγογράφησης της φαρμακευτικής αγωγής στην εγκυμοσύνη, η αρχή παραμένει η ίδια: “αποφυγή χρήσης φαρμάκων όπου είναι δυνατόν, εκτός εάν ο κίνδυνος του φαρμάκου υπερτερεί τον κίνδυνο της κατάστασης που αντιμετωπίζεται”.

Ο Swedish FASS κατάλογος πληροφοριών παρέχει πληροφορίες για τους κινδύνους των φαρμάκων για το έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το βρέφος κατά τη

διάρκεια της γαλουχίας. Κάθε φάρμακο ταξινομείται σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες ασφάλειας (Casciari et al., 2015):

1. Φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θεωρούνται ασφαλή για το έμβρυο.
2. Φάρμακα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβη στο ανθρώπινο έμβρυο, αλλά με ανεπαρκή εμπειρία θεωρούνται ασφαλή:
 - a. Φάρμακα που έχουν αποδειχθεί ότι δεν προκαλούν καμία βλάβη σε μελέτες ζωικών μοντέλων,
 - b. Φάρμακα με ανεπαρκή δεδομένα για τα ζωικά μοντέλα,
 - c. Φάρμακα που έχουν αποδειχθεί ότι βλάπτουν το έμβρυο μόνο σε μελέτες ζωικών μοντέλων.
3. Φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο μέσω των φαρμακολογικών τους δράσεων.
4. Φάρμακα που είναι γνωστό ή πιστεύεται ότι προκαλούν βλάβη στο έμβρυο.

Η θεραπεία του ασθενούς θα πρέπει να αναθεωρείται κατά τη συζήτηση μίας πιθανής εγκυμοσύνης, ακόμη και εάν τα περισσότερα από τα συνήθη φάρμακα για την κυστική ίνωση είναι ασφαλή και θα μπορούσαν να συνεχιστούν. Φάρμακα τα οποία αντενδείκνυται θα πρέπει να διακοπούν. Οι β-λακτάμες είναι ασφαλείς στην εγκυμοσύνη και οι αμινογλυκοσίδες σε συμβατικές δόσεις δεν έχουν επιδείξει τοξικά αποτελέσματα. Η τομπραμικίνη, μία φορά την ημέρα, έχει δοκιμαστεί στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης με ασφαλή αποτελέσματα. Αντιθέτως, αν και η σιπροφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χωρίς εμφανείς παρενέργειες, η χρήση της ενδείκνυται μόνο σε καταστάσεις ζωτικής σημασίας για τη μητέρα (Casciari et al., 2015).

4.2.6.3 Πνευμονική λειτουργία και λοιμώξεις

Οι γυναίκες με CF μπορούν να μείνουν έγκυες σε όλα τα στάδια της πνευμονικής νόσου, αλλά οι εκβάσεις για τη μητέρα και το νεογέννητο συνδέονται στενά με την πνευμονική λειτουργία (FEV1) και την κλινική σταθερότητα. Η δια του στόματος χορήγηση φλουκλοξακιλλίνης θα μπορούσε να χορηγηθεί σε περιπτώσεις αποικισμού του *Staphylococcus aureus*, ενώ η νεφελοποιημένη κολιστίνη ή αμινογλυκοσίδη για τη θεραπεία από *Pseudomonas aeruginosa*.

Αντιθέτως, όταν μία εγκυμοσύνη είναι απρογραμματίστη, συνδέεται συχνά με επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας, οπότε κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση μίας ή περισσοτέρων συνεδριών ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (συνδυασμός β-λακτάμης με αμινογλυκοσίδη). Επιπρόσθετα, κατά το πρώτο τρίμηνο, οι περισσότεροι ασθενείς αισθάνονται δύσπνοια και η συχνότητα νοσηλείας μπορεί να αυξηθεί. Σε κάθε επίσκεψη πρέπει να πραγματοποιείται φυσική εξέταση, καλλιέργεια πτυέλων, μέτρηση βάρους και κορεσμού του οξυγόνου και έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας (Casciari et al., 2015).

4.2.6.4 Φυσικοθεραπεία

Εάν η εγκυμοσύνη είναι προγραμματισμένη, η περίοδος πριν από τη σύλληψη θα μπορούσε να αποτελέσει μία καλή ευκαιρία για τη βελτιστοποίηση του καθημερινού προγράμματος φυσικοθεραπείας. Ο χρόνος αυτών των θεραπειών σε σχέση με τη θεραπεία κάθαρσης των αεραγωγών (Airway Clearance Therapy, ACT) αποτελεί σημαντικό στοιχείο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά σε ασθενείς με κυστική ίνωση που παράγουν μεγάλους όγκους πτυέλων. Η συμμόρφωση στην ACT και η τεχνική πρέπει να προσαρμοστούν εξατομικευμένα στις έγκυες γυναίκες. Χρειάζεται επίσης να δίνονται συμβουλές σχετικά με τη σωματική άσκηση, τη δύναμη, την αντοχή και τη συνέργεια των μυών του πνευμονικού εδάφους.

Το πρότυπο της αναπνοής επηρεάζεται από φυσιολογικές και μηχανικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χαρακτηριστικά που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ατελεκτασία κατά το τελευταίο τρίμηνο. Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να παρακολουθούν τις εγκύους ασθενείς κάθε εβδομάδα με στόχο τη βελτιστοποίηση της φυσικοθεραπευτικής αγωγής, την παρακολούθηση της πνευμονικής λειτουργίας και την

αξιολόγηση της παραγωγής πτυέλων (χρώμα, ποσότητα). Η διατήρηση της ικανότητας άσκησης είναι πολύ σημαντική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης (Casciaro et al., 2015).

4.2.6.5 Διατροφή

Η διατροφική/δαιτητική συμβουλευτική είναι ζωτικής σημασίας κατά την περίοδο πριν από την σύλληψη, καθώς αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν τις εκβάσεις της μητέρας και του βρέφους. Ένας χαμηλός δείκτης μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη σχετίζεται αυστηρά με μειωμένο βάρος γέννησης.

Η προγεννητική αξιολόγηση πρέπει να πραγματοποιείται από διαιτολόγο εξειδικευμένο στην κυστική ίνωση, ο οποίος να είναι σε θέση να συμβουλευσει για την αύξηση της ενεργειακής πυκνότητας της διατροφής, αλλά και να προτείνει σε ασθενείς με μη ικανοποιητική διατροφική κατάσταση, διά του στόματος συμπληρώματα και επεμβατική διατροφική υποστήριξη (εντερική σίτιση). Συστήνονται ειδικότερα συμπληρώματα βιταμίνης με φολικό οξύ, βιταμίνης A και βιταμίνης D. Μία συνολική αύξηση βάρους της τάξης των 12.5 kg θεωρείται φυσιολογική (σε περιπτώσεις κυστικής ίνωσης συνιστάται μία αύξηση βάρους τουλάχιστον 11 kg). Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η καούρα, η ναυτία, ο εμμένων έμετος και η δυσκοιλιότητα ενδέχεται να εμφανιστούν συχνότερα σε γυναίκες με κυστική ίνωση και απαιτούν παρακολούθηση από κλινικούς ιατρούς (Casciaro et al., 2015).

4.2.6.6 Φροντίδα διαβήτη

Η διάγνωση του διαβήτη που σχετίζεται με την κυστική ίνωση, πριν την εγκυμοσύνη, καθώς και ο διαβήτης κύησης, σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Έχει αναφερθεί ότι ένας μη ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης. Πριν την εγκυμοσύνη συνιστάται η παροχή συμβουλών για διά του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), εάν δεν έχει ήδη πραγματοποιηθεί. Το σάκχαρο του αίματος πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πνευμονικών παροξύνσεων. Η δοκιμασία OGTT επαναλαμβάνεται συνήθως στις 20 εβδομάδες της κύησης. Η γλυκαιμία πρέπει να μετριέται σε κάθε επίσκεψη, και σε περιπτώσεις που εντοπιστούν τυχαίες υψηλές

τιμές, μία επιπρόσθετη OGTT θα μπορούσε να επαναληφθεί στις 28 εβδομάδες της κύησης. Η ινσουλίνη είναι η συνιστώμενη θεραπεία για τον διαβήτη σε ασθενείς με CF και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ η υψηλή θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει να αξιολογείται σε διαβητικούς ασθενείς (Casciari et al., 2015).

4.2.6.7 Διακοπή της εγκυμοσύνης

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το χρόνο διακοπής μίας εγκυμοσύνης σε μία γυναίκα με προχωρημένη κυστική ίνωση παραμένουν ρευστές. Οι ενδείξεις μπορεί να είναι ψυχοκοινωνικές (προκειμένου να αποφευχθεί σοβαρός τραυματισμός στην ψυχική υγεία της εγκύου) ή ιατρικές. Η μόνη αντένδειξη για την εγκυμοσύνη είναι προϋπάρχουσα πνευμονική υπέρταση, ενώ μία επιπρόσθετη αντένδειξη θα μπορούσε να θεωρηθεί η χρόνια υποξία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σχετικά με τη διακοπή της εγκυμοσύνης και την cut-off τιμή του FEV1. Οι σχετικές αντενδείξεις για την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με κυστική ίνωση είναι οι εξής (Casciari et al., 2015):

1. Κακή διατροφική κατάσταση ($\Delta\text{ΜΣ} < 18 \text{ kg/m}^2$, $< 85\%$ ιδανικό σωματικό βάρος)
2. Μη ελεγχόμενος διαβήτης που σχετίζεται με την κυστική ίνωση
3. Λοίμωξη από *Burkholderia cepacia*
4. Σημαντική ηπατική νόσος

4.2.6.8 Τοκετός

Ο τοκετός στις περισσότερες εγκυμοσύνες ασθενών με CF εκτελείται φυσιολογικά. Η καισαρική τομή ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση παθήσεων της μητέρας ή του εμβρύου, κατά προτίμηση με επισκληρίδιο. Στην κυστική ίνωση, ένα υψηλό ποσοστό τοκετών της τάξης του 26%–46% πραγματοποιείται με φυσιολογικό ή θεραπευτικό τοκετό. Η ανεπάρκεια της πνευμονικής λειτουργίας και η υποξία εμφανίζονται σε ασθενείς με σημαντικά χαμηλή πνευμονική λειτουργία πριν την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η εμμένουσα υποξία και η εμφάνιση πονοκεφάλου αποτελούν σοβαρές ενδείξεις για υποστήριξη με οξυγόνο ή μη επεμβατικό αερισμό (Casciari et al., 2015).

Περιγεννητικά, ο πόνος και το άγχος ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπεραερισμό και μείωση της ανταλλαγής των κυψελιδικών αερίων. Επίσης η υποξία και η αναπνευστική οξέωση εμφανίζονται ταχέως σε ασθενείς με μειωμένη πνευμονική λειτουργία. Ως εκ

τούτου, θα πρέπει να εκτελεστεί επαρκής αναλγησία για την μείωση του πόνου, του φόβου και της κόπωσης (Casciaro et al., 2015).

4.3 Κυστική ίνωση, γονιμοποίηση και γενετικός έλεγχος

Η αναγνώριση του *CFTR* γονιδίου και των πολυάριθμων παραλλαγών του άνοιξαν το δρόμο για εξέχουσες ανακαλύψεις στη διάγνωση, στην έρευνα και στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Οι πρόσφατες και οι μελλοντικές προκλήσεις της μοριακής διάγνωσης που σχετίζονται με την κυστική ίνωση και τις *CFTR* διαταραχές, καθώς και η γενετική συμβουλευτική εξετάζονται στην υποενότητα αυτή (Bienvenu et al., 2020).

4.3.1 Προγεννητική και προ – εμφυτευτική διάγνωση της κυστικής ίνωσης

Όταν τα ζευγάρια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με κυστική ίνωση, η μοριακή στρατηγική που εφαρμόζεται στην προγεννητική διάγνωση είναι απλή και συνίσταται στον προσδιορισμό των γνωστών παραλλαγών που προκαλούν κυστική ίνωση και οι οποίες έχουν προηγουμένως προσδιοριστεί στο index case ή στους γονείς (Bienvenu et al., 2020).

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί επίσης στα πεδία της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης και της μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης (Girardet et al., 2016). Η πρώιμη ανίχνευση των πατρικής προέλευσης παραλλαγών κυστικής ίνωσης στο μητρικό αίμα είναι διαθέσιμη εδώ και μερικά χρόνια (Gruber et al., 2018; Guissart et al., 2017). Στο άμεσο μέλλον, μη επεμβατικές διαδικασίες θα καταστούν διαθέσιμες σε όλα τα υψηλού κινδύνου ζευγάρια μέσω της νέας γενιάς αλληλούχισης (Next – Generation Sequencing, NGS) (Guissart et al., 2019).

Η προγεννητική διάγνωση της κυστικής ίνωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί επίσης σε περιπτώσεις που παρατηρούνται πεπτικές ανωμαλίες στην υπερηχογραφία, όπως υπερηχογενές έντερο στο έμβρυο, διάταση των εντερικών ελίκων εντός της εμβρυϊκής πύελου και μη οπτικοποίηση της χοληδόχου κύστης του εμβρύου, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Bergougnoux et al., 2019).

4.3.2 Συστάσεις για πληθυσμιακό προσυμπτωματικό έλεγχο φορέων κυστικής ίνωσης

Ο προσδιορισμός των CFTR παραλλαγών που ευθύνονται για την κυστική ίνωση είναι υψίστης σημασίας, όταν λαμβάνονται υπόψη για δοκιμασία φορέων CF και προγεννητική διάγνωση με επακόλουθο τερματισμό της εγκυμοσύνης (Bienvenu et al., 2020). Το 2002, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής καθόρισε κατευθυντήριες οδηγίες για τα κλινικά γενετικά εργαστήρια (Richards et al., 2002).

Έχουν ήδη περιγραφεί πάνω από 900 παραλλαγές, ωστόσο, στα πλαίσια του πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου, προτάθηκε ένα πλαίσιο 25 παραλλαγών, το οποίο περιορίστηκε στις 23 δύο χρόνια αργότερα, βάσει της συχνότητας (άνω του 0.1%) σε έναν ευρύτερο πληθυσμό (Watson et al., 2004). Οι εν λόγω συστάσεις έγιναν στα πλαίσια εστίασης στις πραγματικές παραλλαγές που ευθύνονται για την κυστική ίνωση και σε μία προσπάθεια να καθιερώσουν μία ταχεία διάγνωση των φορέων CF. Ωστόσο, παρουσίασαν περιορισμούς ως προς συγκεκριμένες εθνικότητες, προκαλώντας ανάλογη προσαρμογή και επέκταση του πάνελ παραλλαγών (Bienvenu et al., 2020).

Για την τεκμηρίωση μίας εξαιρετικά μεταβλητής κατανομής και συχνότητας παραλλαγών μεταξύ των πληθυσμών, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική αναζήτηση στο PubMed χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά “CFTR”, “cystic fibrosis”, “variant” ή “CFTR”, “cystic fibrosis” και “mutation”. Πρόσφατα δεδομένα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς για τους οποίους ελάχιστα ήταν γνωστά, επιλέχθηκαν να απεικονίσουν την μεταβλητή αντιπροσωπευτικότητα του πάνελ των 23 παραλλαγών, με τις συσσωρευμένες συχνότητες να ποικίλλουν από 3% έως 91% βάσει των ομάδων διαφορετικής εθνικότητας. Σε ορισμένες από αυτές, η πλειοψηφία των ασθενών με κυστική ίνωση ήταν φορείς μίας τουλάχιστον παραλλαγής συγκεκριμένης για τον εκάστοτε πληθυσμό, όπως για παράδειγμα η c. 3276C>G (Y1092X) για το Καμερούν, η c. 3310G>T (E1104X) για την Τυνησία (Stewart and Pepper, 2016) και η c.3700A>G (I1234V) για το Κατάρ, μεταξύ άλλων (Hammoudeh et al., 2019).

5^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ – ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ: ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟ Η ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟ ΝΟΣΗΜΑ; ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

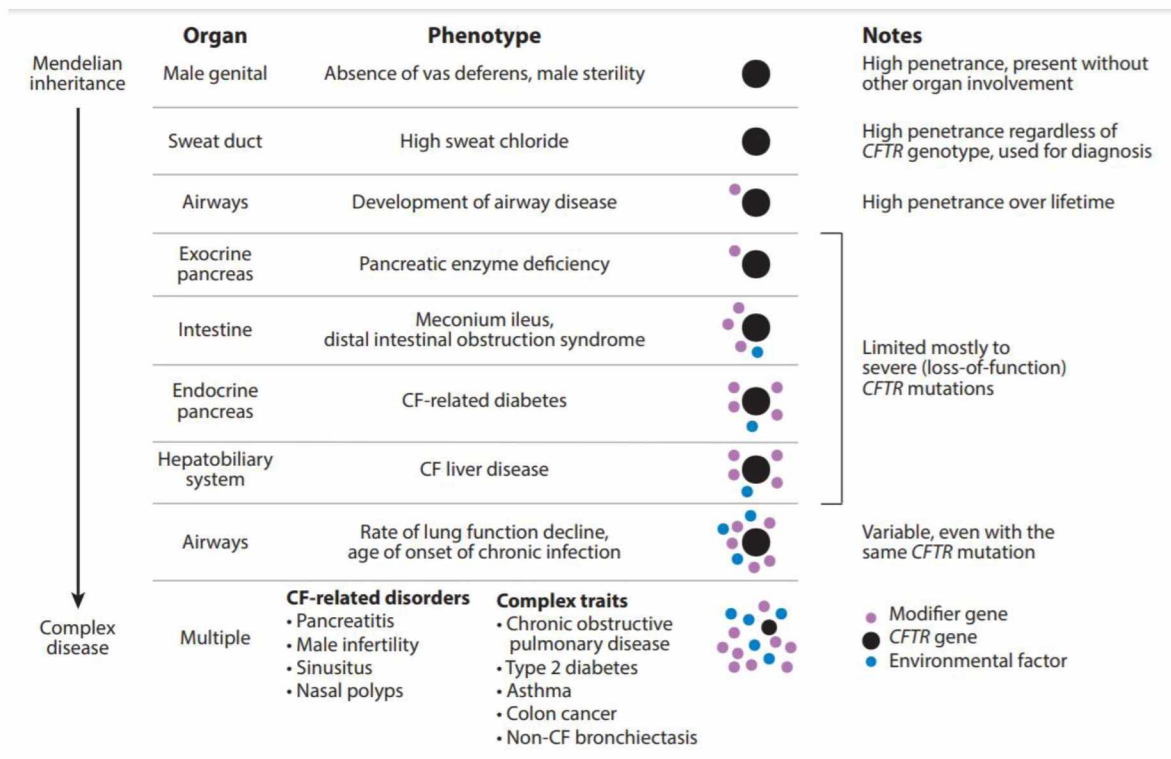
Σχετικά πρόσφατα, μία πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει μελέτες υποψηφίων γονιδίων, ευρείας κλίμακας μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος, καθώς και μελέτες γονιδιακής έκφρασης, αποκάλυψε την παρουσία σημαντικών γονιδιακών τροποποιητών που ευθύνονται για τους πολλαπλούς CF φαινοτύπους.

Το φορτίο της κυστικής ίνωσης για τους ασθενείς και τους συγγενείς τους είναι βαρύ οικονομικά, κοινωνικά και ψυχολογικά. Οι τρέχουσες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές σε όλους τους ασθενείς, γεγονός που καθιστά αναγκαία την αναζήτηση νέων θεραπευτικών επιλογών και την εύρεση νέων θεραπευτικών στόχων. Η κατανόηση της επίδρασης του περιβάλλοντος, αλλά και των μη-CFTR γενετικών επιδράσεων, θα συμβάλλει προς αυτή την κατεύθυνση. Οι περιβαλλοντικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων το παθητικό κάπνισμα, η ρύπανση, το κλίμα, η διατροφή, η έκθεση σε μικρόβια και τα κοινωνικοοικονομικά κριτήρια, αποτελούν σημαντικά στοιχεία της ποικίλης CF φαινοτυπικής έκφρασης (Cutting 2010; Dorfman 2012).

5.1 Τροποποιητές

Η κυστική ίνωση αποτελεί κλασικό παράδειγμα Μεντελικής υπολειπόμενης κληρονομιάς. Ωστόσο, η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια που έχει σημειωθεί έφερε στο προσκήνιο τους περιβαλλοντικούς και γενετικούς τροποποιητές (Guillot et al., 2014). Η κυστική ίνωση, αποτελεί όπως προαναφέρθηκε μία πολυσυστημική νόσο. Κάθε ένα από τα προσβαλλόμενα συστήματα έχει τη δική του φαινοτυπική ετερογένεια και ανταποκρίνεται τόσο σε CFTR μεταλλάξεις, όσο και σε τροποποιητές, γενετικούς και περιβαλλοντικούς, με μοναδικό τρόπο.

Σε ορισμένα όργανα, όπως το γεννητικό αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος και οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι CFTR μεταλλάξεις επικρατούν και ο φαινότυπος ακολουθεί το Μεντελικό τύπο κληρονομιάς. Αντιθέτως, σε άλλα όργανα, οι επιδράσεις των CFTR μεταλλάξεων καθώς και των περιβαλλοντικών και γενετικών τροποποιητών σχετίζονται περισσότερο, καθιστώντας μια πολυπλοκότερη φαινοτυπική κλινική εικόνα (Εικόνα 15).



Εικόνα 15: Σχηματική απεικόνιση του μεγέθους της επίδρασης του μεταλλαγμένου *CFTR* αλληλομόρφου γονιδίου (Μεντελικού τύπου) έναντι των περιβαλλοντικών επιρροών και των τροποποιητών γονιδίων σε ποικίλα οργανικά συστήματα. Οι μεταλλάξεις στο *CFTR* γονίδιο αποτελούν την αρχική και κύρια γενετική επίδραση στην κυστική ίνωση (CF). Υπάρχουν μη-*CFTR* γενετικές παραλλαγές (δυσμενείς και ευεργετικές) που τροποποιούν τη σοβαρότητα της κυστικής ίνωσης σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ορισμένα προσβαλλόμενα όργανα είναι πιο ευαίσθητα σε περιβαλλοντικές επιδράσεις και *CFTR* μεταλλάξεις συγκριτικά με άλλα. Στο μακρινό άκρο του φάσματος, η ίδια η *CFTR* αποτελεί έναν πιθανό μόνο τροποποιητή ως προς την στα πλαίσια των σύνθετων χαρακτηριστικών της νόσου. Πηγή: O’Neal and Knowles, 2018.

Η συσχέτιση *CFTR* γονοτύπου – φαινοτύπου είναι ισχυρή σε κάποιες περιπτώσεις και ασθενέστερη σε άλλες, όπου παίζουν ρόλο το περιβάλλον και μη-*CFTR* γενετικοί τροποποιητές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι CF ασθενείς ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del (γονότυπος F508del/ F508del), παρουσιάζουν ποικίλους φαινοτύπους. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η ποικιλομορφία της CF εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από κληρονομήσιμες μη-*CFTR* γενετικές επιδράσεις.

5.1.1 Ο ρόλος των μη-CFTR γονιδιακών τροποποιητών

Οι περιβαλλοντικές επιδράσεις συμβάλλουν πιθανώς ελάχιστα στις διαφορές μεταξύ διαφορετικών ειδών. Ωστόσο, η συσχέτιση της CF λειτουργίας με πλήθος άλλων γονιδίων και πρωτεϊνών, ειδικών για το κάθε είδος, είναι πιθανώς υπεύθυνη για την πλειονότητα των ανά είδος επιδράσεων της απώλειας της CFTR πρωτεΐνης. Στα πλαίσια αυτά, θα ήταν ενδεχομένως παραπλανητική η χρήση ζωικών μοντέλων με κυστική ίνωση για την κατανόηση της παθογένειας της νόσου στον άνθρωπο. Καθίσταται επομένως σαφές, ότι η μελέτη των ανθρώπων αποτελεί τον ιδανικό τρόπο αξιολόγησης των φαινοτυπικών παραλλαγών της κυστικής ίνωσης.

Μία από τις πρώτες μεγάλης έκτασης μελέτες βρήκε μία γενετική παραλλαγή του γονιδίου *TGFBI* να συσχετίζεται με τη βαρύτητα της πνευμονικής νόσου. Η συσχέτιση επιβεβαιώθηκε σε νέα μελέτη, ωστόσο δεν επικυρώθηκε στατιστικώς στην πρόσφατη ευρείας κλίμακας μελέτη γενωμικής ανάλυσης (Genome-Wide Association Study, GWAS). Τα *CXCL8* και *MBL2* αποτελούν υποψήφια γονίδια, σύμφωνα με αρκετές μελέτες, χωρίς ωστόσο να επιβεβαιώνονται στατιστικώς σε GWAS (Drumm et al., 2005; Corvol et al., 2015; Chalmers et al, 2011; Furlan et al, 2016).

Ο ποσοτικός φαινότυπος που αναπτύχθηκε για μεγάλης κλίμακας, διεθνείς μελέτες ονομάστηκε Kulich κανονική υπολειμματική θνησιμότητα προσαρμοσμένη για θνησιμότητα που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (KNoRMA). Η KNoRMA απαιτεί τρία χρόνια δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας, που αναφέρονται σε χιλιάδες ασθενείς με κυστική ίνωση πορσαρμοσμένους ηλικιακά και με βάση το φύλο ως προς τη θνησιμότητα.

Χρησιμοποιώντας τον KNoRMA ως ποσοτικό φαινότυπο στους πνεύμονες, έχουν προσδιορισθεί πέντε γενετικοί τόποι που συσχετίζονται σημαντικά με την σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου και απεικονίζονται στη συνέχεια (Πίνακας 3). Οι πέντε γενετικοί τόποι που προσδιορίστηκαν περιέχουν γονίδια βιολογικού ενδιαφέροντος. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με τις περισσότερες GWAS, οι περιοχές υψηλότερης συσχέτισης είναι διαγονιδιακές, και επομένως πιθανώς ρυθμιστικές. Έως σήμερα, διεξάγονται έρευνες για τον εντοπισμό ενός μηχανισμού σύνδεσης με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς στους συγκεκριμένους γενετικούς τόπους. Η κατανόηση των μηχανιστικών επιδράσεων των πολυμορφισμών στους εν λόγω γενετικούς τόπους στην παθοφυσιολογία του πνεύμονα με κυστική ίνωση θα αποτελέσει σημαντικό βήμα στις μελέτες τροποποιητών CF γονιδίων.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά στοιχεία των πέντε γενετικών τόπων (GWAS) που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου στην κυστική ίνωση (CF). Πηγή: Corvol et al. 2015.

| Region | Gene(s) in region | Notes |
|-------------|--------------------|--|
| ChrXq22–23 | <i>AGTR2</i> | Encodes an angiotension type II receptor Contributes to a variety of functions related to pulmonary biology, including lung fibrosis, nitric oxide synthase expression, and lung inflammation |
| | <i>SLC6A14</i> | Encodes an amino acid transporter Variants in its 5' regulatory region reported to modify risk for neonatal intestinal obstruction, lung disease severity, and age at first <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in individuals with CF under 18 years of age |
| Chr3q29 | <i>MUC20, MUC4</i> | Mucin genes expressed in luminal airway epithelium, where they contribute to mucosal glycocalyx Postulated to play a role in maintaining osmotic pressure and proper hydration of ciliary fluid layers |
| Chr5p15 | <i>SLC9A3</i> | Encodes a sodium–hydrogen exchange protein important for regulation of pH and sodium in a variety of CF-relevant epithelia Knockout mice reported to develop CF-like male infertility and have reduced intestinal obstruction in CFTR-deficient background Polymorphisms associated with age of first <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection, increased susceptibility to meconium ileus, and worsened pulmonary function |
| | <i>EXOC3</i> | Encodes a component of the exocyst complex important for targeted exocytosis of post-Golgi transport vesicles to plasma membrane Ciliogenesis, apoptosis, autophagy, and epithelial–mesenchymal transition depend on the exocyst complex Transport vesicle pathways significant in CF gene expression studies and GWAS pathway analyses |
| | <i>CEP72, TPPP</i> | Function in microtubule formation, which is reported to be disturbed in CF cells |
| Chr6p21 | HLA class II | Multiple genes involved in antigen presentation and inflammatory response |
| Chr11p12–13 | <i>EHF</i> | Epithelial transcription factor with important functions in airway biology related to inflammation (including neutrophil inflammation), wound healing, and response to injury Regulatory elements in the GWAS region interact with EHF enhancer elements |
| | <i>APIP</i> | Mediator of bacterial inflammation, apoptosis, and the methionine salvage pathway Methionine salvage pathway significantly associated with lung disease severity in gene expression studies using CF nasal epithelium |

Ένας σημαντικός γενετικός τόπος αποτελεί η χρωμοσωμική θέση chr6p21. Πρόκειται για την πιο πολυμορφική θέση στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Εδράζονται εκατοντάδες γονίδια, μεταξύ των οποίων και τα γονίδια του συμπλέγματος μεγίστης ιστοσυμβατότητας (MHC). Τα MHC μόρια είναι κρίσιμα για την παρουσίαση του αντιγόνου και την φλεγμονώδη αντίδραση. Αρκετοί πολυμορφισμοί έχουν καταγραφεί στην HLA περιοχή, ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και κατανόηση του ρόλου των πολυμορφισμών αυτών στην έκφραση των HLA γονιδίων. Η πιθανή σύνδεση των CF φαινοτύπων με την HLA περιοχή δεν προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη αν σκεφτεί κανείς το ρόλο των γονιδίων αυτών στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης.

Παράλληλα, σημαντική σύνδεση με την βαρύτητα της πνευμονικής νόσου φαίνεται να έχει η διαγονιδιακή περιοχή chr11p, μεταξύ των γονιδίων *EHF* και *APIP*. Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ ασθενών ομόζυγων για την F508del μετάλλαξη, με σοβαρή πνευμονική νόσο και πολυμορφισμούς στην εν λόγω περιοχή (Dang et al., 2016). Η συγκεκριμένη χρωμοσωμική περιοχή έχει πολλές ρυθμιστικές περιοχές. Πρόσφατα δεδομένα εστιάζουν κυρίως στο *EHF* γονίδιο λόγω ρύθμισης πολλών οδών που σχετίζονται με την κυστική ίνωση. Παράλληλα, και το γονίδιο *APIP* διατηρεί σημαντικό ενδιαφέρον, λόγω της διαπίστωσης, ότι η οδός διάσωσης της μεθειονίνης, στην οποία το *APIP* παίζει σημαντικό ρόλο, σχετίζεται με φαινότυπο πνευμονικής νόσου, όπως έχει δειχθεί σε μελέτες διαφορικής γονιδιακής έκφρασης σε ρινικά επιθηλιακά κύτταρα με κυστική ίνωση (Stolzenburg et al., 2017; Polineni et al., 2018). Πρόσφατα, στην ίδια περιοχή ταυτοποιήθηκε ένα μεγάλο μήκους μη κωδικοποιητικό RNA (lncRNA) με άγνωστο ρόλο. Η έρευνα συνεχίζεται προκειμένου να προσδιορισθούν ρυθμιστικές περιοχές, παραλλαγές που σχετίζονται ενδεχομένως με την βαρύτητα της πνευμονικής νόσου.

Επιπρόσθετα, σε CF ασθενείς με σχετιζόμενο διαβήτη, έχουν προσδιορισθεί πολυμορφισμοί κοντά στο *SLC26A9* γονίδιο. Παράλληλα σε ασθενείς της ίδιας ομάδας έχουν καταγραφεί πολυμορφισμοί στο *TCF7L2* γονίδιο, που αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά τρεις φορές περίπου και μείωσαν τη μέση ηλικία διάγνωσης του διαβήτη κατά επτά χρόνια. Ο *SLC26A9* τροποποιητής εμπλέκεται πιθανώς άμεσα με την CFTR, με βάση τον μηχανισμό δράσης του. Επιπλέον, οι ίδιες παραλλαγές φαίνονται να συνδέονται με τον ειλεό του μηκωνίου και την εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία (Li et al., 2014).

Η ανάπτυξη ειλεού του μηκωνίου συνδέθηκε επίσης με τα γονίδια ενδιαφέροντος *ADIPOR2* και *SLC44A4*. Επιβεβαιώθηκε επίσης, μέσα από μελέτες η σύνδεση του CFM1 γονιδίου. Επιπρόσθετα, μία περιοχή στο χρωμόσωμα 8, που περιέχει το γονίδιο *MSRA*, βρέθηκε να σχετίζεται με ειλεό του μηκωνίου. Μία μεγάλης έκτασης ανάλυση 6.770 ατόμων με δεδομένα ειλεού του μηκωνίου και GWAS γονοτύπιση αποκάλυψε τρεις σημαντικούς γενετικούς τόπους, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών τόπων κοντά στα *SLC26A9*, *ATP12A*, και *SLC6A14* γονίδια, καθώς επίσης και μία υποθετική σηματοδοτική περιοχή στο *PRSS1* (Gong et al., 2018). Σύμφωνα με μελέτη, παραλλαγές στο *SLC26A9* γονίδιο τροποποιούν την απόκριση των ασθενών με κυστική ίνωση στο ενισχυτικό φάρμακο Ivacaftor (Strug et al., 2016).

Η μελέτη mRNA μορίων και δεδομένα αλληλούχισης του συνόλου των εξωνίων (Whole Exome Sequencing, WES) αναμένεται να βελτιώσουν τις ερευνητικές προσεγγίσεις και να προσθέσουν νέα δεδομένα στις μελέτες γονιδιακής έκφρασης και GWAS. Προς την κατεύθυνση αυτή εφαρμόστηκε πρόσφατα μία προσέγγιση τύπου βιολογίας συστημάτων, που συνδυάζει συλλογή από βάσεις δεδομένων, αναζήτηση βιβλιογραφίας, μελέτη της έκφρασης των γονιδίων και ανάλυση δικτύων, καθώς επίσης ανάλυση μονοπατιών και αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πρωτεϊνικών μορίων, και ταυτοποίησε γονίδια, τροποποιητές και αρκετά νέα γονίδια με πιθανό ρόλο στην παθολογική λειτουργία του πνεύμονα, του παγκρέατος και του ήπατος σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Troune et al., 2017).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η κυστική ίνωση είναι η συχνότερη, παγκοσμίως, κληρονομική νόσος της λευκής φυλής. Χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας, η οποία σταδιακά μπορεί να προκαλέσει την ανεπάρκεια πολλών οργάνων του σώματος. Τα πιο κοινά κλινικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν προοδευτική βλάβη του αναπνευστικού συστήματος και χρόνια προβλήματα του πεπτικού συστήματος. Η φαινοτυπική εικόνα των ατόμων που πάσχουν ποικίλει.

Η βλέννα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, προστατεύει τα τοιχώματα των αεραγωγών, του πεπτικού συστήματος, του αναπαραγωγικού συστήματος, καθώς και άλλων οργάνων και ιστών. Σε άτομα με κυστική ίνωση, το σώμα παράγει ασυνήθιστα παχύρρευστη και κολλώδη βλέννα, η οποία μπορεί να αποφράξει τους αεραγωγούς και να οδηγήσει σε αναπνευστικά προβλήματα και βακτηριακές λοιμώξεις στους πνεύμονες. Οι λοιμώξεις αυτές προκαλούν χρόνια συριγμό και φλεγμονή. Με την πάροδο του χρόνου η συσσώρευση της βλέννας και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις προκαλούν μόνιμη βλάβη στους πνεύμονες συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλώδους ιστού (ίνωση) και κύστεων στους πνεύμονες.

Οι περισσότεροι άνθρωποι με κυστική ίνωση έχουν επίσης και γαστρεντερικά προβλήματα. Η κυστική ίνωση και η συσσώρευση της παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας επηρεάζει και το πάγκρεας με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής της ινσουλίνης και της πρόσληψης παγκρεατικών ενζύμων που είναι απαραίτητα για την πέψη της τροφής. Προβλήματα πέψης ενδέχεται να οδηγήσουν σε διάρροια, υποσιτισμό, κακή ανάπτυξη και απώλεια βάρους. Στην εφηβεία ή στην ενήλικη ζωή, η έλλειψη ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσει μία μορφή σακχαρώδη διαβήτη που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (CFRD).

Η κυστική ίνωση θεωρούνταν θανατηφόρα νόσος της παιδικής ηλικίας. Με τις βελτιωμένες θεραπείες και την καλύτερη διαχείριση της νόσου, πολλοί άνθρωποι με κυστική ίνωση επιβιώνουν και μετά την ενηλικίωση. Στους ενήλικες, η κυστική ίνωση επηρεάζει επιπλέον και το αναπαραγωγικό σύστημα. Οι περισσότεροι άνδρες με κυστική ίνωση έχουν συγγενή διμερή απουσία των σπερματικών πόρων (CBAVD) και αδυνατούν να τεκνοποιήσουν, εκτός και αν υποβληθούν σε θεραπείες γονιμότητας. Οι γυναίκες με

κυστική ίνωση, δεν παρουσιάζουν συνήθως προβλήματα γονιμότητας, ωστόσο εμφανίζουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη.

Η καλύτερη κατανόηση της νόσου και η εφαρμογή αυτής της γνώσης συμβάλλουν στη σταθερή βελτίωση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων με κυστική ίνωση. Η πρόληψη και η θεραπεία των αναπνευστικών λοιμώξεων μπορεί να μειώσει τον φαύλο κύκλο των βρογχεκτασιών. Η πρόληψη της χρόνιας πνευμονικής λοίμωξης αποτελεί επίσης θεραπευτικό στόχο για βρέφη και μικρά παιδιά. Η στρατηγική αυτή περιλαμβάνει τη συχνή παρακολούθηση με καλλιέργειες πτυέλων και τη θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά όποτε κρίνεται απαραίτητο.

Πολλά νέα φάρμακα μελετώνται, τα οποία μπορούν να βοηθήσουν άτομα που πάσχουν από κυστική ίνωση. Μεταξύ των πιο συναρπαστικών εξελίξεων, στα πλαίσια της θεραπευτικής προσέγγισης, είναι φάρμακα τα οποία έχουν σχεδιαστεί και επικεντρώνονται στη διόρθωση του κύριας γενετικής βλάβης του γονιδίου της CFTR πρωτεΐνης. Η ανάπτυξη και οι πρώιμες κλινικές μελέτες των φαρμάκων αυτών υπήρξαν πολύπλοκες, καθώς διαφορετικές μεταλλάξεις του *CFTR* γονιδίου προκαλούν διαφορετικές βλάβες στην παραγόμενη πρωτεΐνη. Ορισμένα από τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης, σύμφωνα με την εκτίμηση των επιπέδων χλωρίου στον ιδρώτα και τις διαφορές δυναμικού στο ρινικό επιθήλιο.

Η επιβίωση έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 40 χρόνια, σε συνδυασμό με την σε βάθος κατανόηση της βασικής παθοφυσιολογίας της CF. Εάν οι τρέχουσες έρευνες οδηγήσουν στο διπλασιασμό της διάρκειας της ζωής στα επόμενα χρόνια, το προσδόκιμο ζωής των ατόμων με κυστική ίνωση, θα προσεγγίσει αυτό των υγιών-φυσιολογικών ατόμων.

Η κυστική ίνωση θεωρείται ένα μονογονιδιακό νόσημα, που ακολουθεί σύμφωνα με την Μεντελική κληρονομικότητα τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομιάς, με πολυάριθμες μεταλλάξεις που παρουσιάζουν γεωγραφική ετερογένεια. Η ύπαρξη ποικίλου αριθμού φαινοτύπων και σοβαρότητας των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, υποδεικνύει τα τελευταία χρόνια, την επίδραση περιβαλλοντικών και γονιδιακών τροποποιητών. Η τεχνολογία αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS), έχει επιτρέψει ευρείας κλίμακας μελέτες ανάλυσης του γονιδιώματος και οδήγησε στην ταυτοποίηση παραλλαγών νέων γονιδίων που φαίνεται να επηρεάζουν την έκφραση και λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης. Τα επόμενα χρόνια, οι συνεχόμενες έρευνες αναμένονται να

προσδιορίσουν το ρόλο των γονιδιακών αυτών τροποποιητών και ενδέχεται να αλλάξουν τη μονογονιδιακή βάση της νόσου της κυστικής ίνωσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbott J, Dodd M and Webb AK (1996). Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:1233–1238
- Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, et al. (2011). Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:627–634
- Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. (2012). Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185:645–652
- Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. (2010). Hypertonic saline improves the LCI in paediatric CF patients with normal lung function. *Thorax* 2010;65:379–383
- Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. (2011). The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2011;37:806–812
- Andersen DH (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *American Journal of Diseases of Children* 1938;56:344-399
- Andersen DH and Hodges RC (1946). Celiac syndrome. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. *Am J Dis Child* 1946;72:62-80
- Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, et al. (1991). Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991;253: 202-205
- Audrézet MP, Munch A, Scotet V, et al. (2015). Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: Implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet. Med.* 2015;17:108–116
- Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. (2005). Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:249–256
- Aurora P, Gustafsson P, Bush A, et al. (2004). et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068–1073
- Balfour-Lynn IM and Welch K (2009). Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;11:CD001915
- Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, et al., (2006). Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173:1356–1362
- Belkin RA, Henig NR, Singer LG, et al. (2006). Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(6):659-66

- Bergougnoux A, Deletang K, Pommier A, et al., (2019). Functional characterization and phenotypic spectrum of three recurrent disease-causing deep intronic variants of the CFTR gene. *J. Cyst. Fibros.* 2019;18:468–475
- Bergougnoux A, Jouannic JM, Verneau F, et al. (2019). Isolated nonvisualization of the fetal gallbladder should be considered for the prenatal diagnosis of Cystic Fibrosis. *Fetal Diagn. Ther.* 2019;45:312–316
- Bergougnoux A, Taulan-Cadars M, Claustres M, Raynal C (2018). Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018;12:415–426
- Bienvenu T, Lopez M and Girodon E (2020). Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges. *Genes* 2020;11:619
- Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. (2011). Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011;38:1071–1080
- Birket SE, Davis JM, Fernandez CM, et al. (2018). Development of an airway mucus defect in the cystic fibrosis rat. *JCI Insight* 2018;3:e97199
- Bishop HC and Koop CE (1957). Management of meconium ileus, resection, Rouxen-Y anastomosis and ileostomy irrigation with pancreatic enzymes. *Ann Surg* 1957;145:410-414
- Bisset WM, Beath SV, Jenkins HR, Baker AJ (2008). Disorders of the alimentary tract and liver. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, Logan S, editors. *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.601-56
- Blackfan KD and Wolbach SB (1933). Vitamin A deficiency in infants. *Journal of Paediatrics* 1933;3:679-706
- Blau H, Freud E, Mussaffi H, et al. (2002). Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002 Aug;87(2):135–8
- Boat TF and Acton JD (2007). Cystic fibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2007. p.1803-17
- Bodian M (1952). Fibrocystic Disease of the Pancreas: A Congenital Disorder of Mucus Production-Mucosis. Heinemann, London. Volume 2, Issue 5, pages 180-181
- Bonini J, Varilh J, Raynal C, et al. (2015). Small-scale high-throughput sequencing-based identification of new therapeutic tools in cystic fibrosis. *Genet. Med.* 2015;17:796–806
- Borowitz D (2015). CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(40):S24–S30
- Bose D, Yentis SM, Fauvel NJ (1997). Caeserean section in a parturient with respiratory failure caused by cystic fibrosis. *Anaesthesia* 1997;52:578–82

- Boucher RC (2007) Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 58:157–170
- Brennan LC, This LP, Hoo AF, Nguyen T (2013). S7 Evolution of lung function during the first two years of life in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* 2013;68:A6–A7
- Burrows EF, Southern KW and Noone PG (2014). Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst, Rev.* 2014(4):CD005087
- Casciaro R, Cresta F, Favilli F, Minicucci L (2015). Chapter 5 – Cystic Fibrosis and Fertility. *INTECH* 2015;2:111-130
- Caverly LJ, Zhao J, LiPuma JJ (2015), Cystic fibrosis lung microbiome: opportunities to reconsider management of airway infection. *Pediatr Pulmonol* 50 (Suppl 40):S31–S38
- Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, Kilpatrick DC. (2011). Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: a review and meta-analysis. *Glycobiology* 21:271–82
- Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, et al. (2010). Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010;33(2):311-6
- Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME (2011). Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;Dec 66(12):765–76
- Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. (1995). Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1475–1480
- Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al. (2006). Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902
- Cohen-Cyberknoh Malena, Shoseyov David, Kerem Eitan, Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life, *AJRCCM*, Vol. 183, No. 11, Jun 01 (2011)
- Cohen-Cyberknoh M, Yaakov Y, Shoseyov D, et al. (2013). Evaluation of the intestinal current measurement method as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2013;48:229-235
- Colombo C, Costantini D, Rocchi A et al, (2005) Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. *Pediatr Pulmonol* 40(1):15–21
- Conneally PM, Merritt AD, Yu PL (1973). Cystic Fibrosis: Population genetics. *Tex Rep Biol Med.* 1973 Winter 1973;31:639-650

- Conway S, Balfour – Lynn IA, De Rijcke K, et al. (2014). European Cystic Fibrosis Society standards of care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:S3–S22
- Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson, A (1996). Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:29–33
- Corvol H, Blackman SM, Boelle PY, Gallins PJ, Pace RG, et al. 2015. Genome-wide association metaanalysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 6:8382
- Costa C, Pruliere-Escabasse V, de Becdelievre A, et al. (2011). A recurrent deep-intronic splicing CF mutation emphasizes the importance of mRNA studies in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2011;10:479–482
- Cox NS, Alison JA, Holland AE (2013). Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;12:CD009448
- Crystal RG, McElvaney NG, Rosenfeld MA, et al. (1994). Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis. *Nat. Genet.* 1994;8:42–51
- Cunningham CJ and Taussig ML (2013). *An Introduction to Cystic Fibrosis for patients and their families.* 6th Edition. Copyright 1989, 1991, 1994, 2003, 2013 Cystic Fibrosis Foundation
- Cutting GR. 2010. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1214:57–69
- Cystic Fibrosis Australia. 15th Annual Report from the Cystic Fibrosis Data Registry. (Cystic Fibrosis Australia, 2013)
- Cystic fibrosis foundation (2007). *Patient registry: annual data report 2007.* Bethesda, Maryland
- Cystic Fibrosis Trust. *UK CF Registry annual report 2011.* (Cystic Fibrosis Trust, 2013)
- Dang H, Gallins PJ, Pace RG, Guo XL, Stonebraker JR, et al. (2016). Novel variation at chr11p13 associated with cystic fibrosis lung disease severity. *Hum. Genome Var.* 3:16020
- Darling RC, Di Sant’Agnese PA, Perera GA, Andersen DH (1953). Electrolyte abnormalities of sweat in fibrocystic disease of pancreas. *American Journal of Medical Science* 1953;225:67-70
- Davies CJ, Alton WFE, Bush A (2007). Cystic Fibrosis. *Clinical Review – 15 December 2007 – Volume 335.* *BMJ* 2007;335:1255 – 9
- De Boeck K (2020). Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica* 2020;109:893-899
- De Boeck K and Amaral MD (2016). Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(8):662–674

- Di Sant'Agnesse PA and Andersen DH (1946) Celiac syndrome. Chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulphonamide groups, with special reference to penicillin aerosol. *American Journal of Diseases of Children* 1946;72:17-61
- Diana S, Polizzi AM, Santostasi T, et al. (2016). The novel complex allele [A238V;F508del] of the CFTR gene: clinical phenotype and possible implications for cystic fibrosis etiological therapies. *J. Hum. Genet.* 2016;61(6):473–481
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J (2007). Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947 – 2003. *Eur Respir J* 2007;29:522 – 6
- Dorfman R. (2012). Modifier gene studies to identify new therapeutic targets in cystic fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 18:674–82
- Doring G, Flume P, Heijerman H, et al. (2012). Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012;11:461–479
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, et al. (2005). Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 353:1443–53
- Durieu I, Bey-Omar F, Rollet J, et al. (1995). Diagnostic criteria for cystic fibrosis in men with congenital absence of vas deferens. *Med (Baltimore)* 1995;74:42–7
- Edenborough FP (2001). Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001;Aug 56(8):649–55
- Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. (2008). Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:S2–32
- Edenborough FP, Stableforth DE, Mackenzie WE (2000). The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in United Kingdom 1977–1986. *BJOG* 2000;254–61
- Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK (1995). Outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Thorax* 1995;50:170–4
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV (1995). A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1995;126:515–23
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. (2006). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:229–240
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry annual data report 2010. (European Cystic Fibrosis Society, 2010)
- Faà V, Incani F, Meloni A, et al. (2009). Characterization of a disease-associated mutation affecting a putative splicing regulatory element in intron 6b of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene. *J. Biol. Chem.* 2009;284:30024–30031

- Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C (1936). Das Coeliac syndrome bei Angeborener zystischer Pankreasfibrose und Bronchiektasen. *Wien Medizinische Wochenschrift* 1936;86:753-756
- Farber S (1943) Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome 1943;229:653-682
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborn through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Report. *J Pediatr* 2008;153:S4-14
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. Pediatr.* 2017;181:S4–S15
- Ferrari E, Monzani R, Vilella VR, et al. (2017). Cysteamine re-establishes the clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by macrophages bearing the cystic fibrosis-relevant F508del-CFTR mutation. *Cell Death & Disease.* 2017;8(1):e2544-.doi:10.1038/cddis.2016.476
- Flume PA, Mogayzel P, Robinson KA, et al. (2009). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180:802–808
- Flume PA, O' Sullivan BP, Robinson KA, et al. (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:957–969
- Frias JP, Ruiz EP, Lopez – Castillo MDC, Garcia PC (2019). The history of cystic fibrosis. *Open J Pediatr Child Health* 4(1):001-006
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. (1994). Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:637–642
- Furlan LL, Marson FA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Salomao Junior JB, Souza DR. (2016). IL8 gene as modifier of cystic fibrosis: unraveling the factors which influence clinical variability. *Hum. Genet.* 135:881–94
- Gangell C, Gard S, Douglas T, et al. (2011). Inflammatory responses to individual microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *Clin. Infect. Dis.* 2011;53:425–432
- Gaskin KJ (2008). Cystic fibrosis. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider B, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.1227-39
- Gill DR and Hyde SC (2014). Delivery of genes into the CF airway. *Thorax* 2014;69:962–964
- Gilljam M, Antoniou M, Shin J, et al. (2000). Pregnancy in cystic fibrosis: fetal and maternal outcomes. *Chest* 2000;118:86–91
- Girardet A, Viart V, Plaza S, et al. (2016). The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: Toward an international consensus. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016;24:469–478

- Gong J, Zhang L, Baskurt Z, Panjwani N, Xiao B, et al. (2018). A novel integration statistic suggests gene expression in the exocrine pancreas may contribute to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* In press
- Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, et al. (2016). Goblet cell hyperplasia requires high bicarbonate transport to support mucin release. *Sci Rep* 2016;6:36016
- Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, et al. (2014). Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax* 2014;70:229–236
- Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, et al. (2003). The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:1460–8
- Grand RJ, Talamo RC, di San`Agnese PA, et al. (1966). Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. *JAMA* 1966;195:993
- Griesenbach U, Inoue M, Meng C, et al. (2012). Assessment of F/ HN-pseudotyped lentivirus as a clinically relevant vector for lung gene therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186:846–856
- Gruber A, Pacault M, El Khattabi LA, et al. (2018). Non-invasive prenatal diagnosis of paternally inherited disorders from maternal plasma: Detection of NF1 and CFTR mutations using droplet digital PCR. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018;56:728–738
- Guillot L, Beucher J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A, Corvol H. 2014. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 52:83–93
- Guissart C, Dubucs C, Raynal C, et al. (2017). Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD) of cystic fibrosis: An optimized protocol using MEMO fluorescent PCR to detect the p.Phe508del mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2017;16:198–206
- Guissart C, Them FTM, Debant V, et al. (2019). A broad test based on fluorescent-multiplex PCR for noninvasive prenatal diagnosis of Cystic Fibrosis. *Fetal Diagn. Ther.* 2019;45:403–412
- Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA and Lindblad A (2008). Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:129–134
- Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY (2006). Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006;5:171–6
- Hammoudeh S, Gadelhak W, AbdulWahab A, et al. (2019). Approaching two decades of cystic fibrosis research in Qatar: A historical perspective and future directions. *Multidiscip. Respir. Med.* 2019;14:29

- Harvey BG, Hackett NR, Ely S and Crystal RG (2001). Host responses and persistence of vector genome following intrabronchial administration of an E1–E3– adenovirus gene transfer vector to normal individuals. *Mol. Ther.* 2001;3:206–215
- Hilman BC, Aitken ML, Constantinescu M (1996). Pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:70–86
- Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. (2014). Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm. Med.* 2014;2014:621342
- Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML (2008). Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrin.* 2008;Jun149(6):2790–7
- Holsclaw DS, Perlmutter AD, Jockin H, Shwachman H (1971). Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. *J Urol* 1971;106:568–74
- Hoo AF, This LP, Nguyen TTD, et al., (2012). Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* 2012;67:874–881
- Jaques R, Shakeel A, Hoyle C (2020). Novel therapeutic approaches for the management of cystic fibrosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2020;15:690
- Jarvi K, Zielenski J, Wilschanski M, et al., (1995). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia. *Lancet* 1995;345:1578
- Johannesson M, Csemiczky G, Landgren BM, et al. (1998). Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Hum Reprod* 1998;13:2092–7
- Jones AP and Wallis CE (2003). Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;3:CD001127
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245: 1073-1080
- Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. (2014). Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2014;2:539–547
- Kharrazi M, Yang J, Bishop T, et al. (2015). Newborn screening for cystic fibrosis in California. *Pediatrics* 2015;136:1062–1072
- Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, et al. (2002). Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am. J. Med. Genet.* 2002;113:250-257
- Kim SJ and Skach WR (2012). Mechanisms of CFTR folding at the endoplasmic reticulum. *Front. Pharmacol.* 2012;3:201

- Knowles M, Gaztzy J, Boucher R (1981). Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981;305:1489-1495
- Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z, et al. (1995). A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:823–831
- Konstan MC, Flume PA, Kappler M, et al. (2011). Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011;10:54–61
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB (1995). Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:848–854
- Konstan MW, Doring G, Heltshe SL, et al. (2014). A randomized double blind, placebo controlled phase 2 trial of BIIL 284 BS (an LTB4 receptor antagonist) for the treatment of lung disease in children and adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:148–155
- Kraemer R, Blum A, Schibler A, et al. (2005). Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:371–378
- Lands LC and Stanojevic S (2013). Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;6:CD001505
- Lau EMT, Moriarty C, Ogle R, Bye PT (2010). Pregnancy and cystic fibrosis. *Ped Resp Rev* 2010;11:90–4
- Lazrak A, Jurkuvenaite A, Chen L, et al. (2011). Enhancement of alveolar epithelial sodium channel activity with decreased cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301: L557–L567
- Leach R (2016). Cystic Fibrosis. *Chronic Respiratory Conditions Requiring Physiotherapy*
- Lebecque P, Leal T, De Boeck C, et al., (2002). Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:757–761
- Lester ML and Flume PA (2009). Airway-clearance therapy guidelines and implementation. *Respir. Care* 2009;54:733–753
- Li W, Soave D, Miller MR, Keenan K, Lin F, et al. (2014). Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum. Genet.* 133:151–61

- Linde L, Boelz S, Nissim – Rafinia M, et al. (2007). Nonsense-mediated mRNA decay affects nonsense transcript levels and governs response of cystic fibrosis patients to gentamicin. *J. Clin. Invest.* 2007;117:683–692
- Liu L, Shastry S, Byan-Parker S, et al. (2014). An autoregulatory mechanism governing mucociliary transport is sensitive to mucus load. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51: 485–493
- Lopes – Pacheco M (2020). CFTR Modulators: The changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Frontiers in Pharmacology* 2020;10:1662
- Lukacs GL and Verkman AS (2012). CFTR: folding, misfolding and correcting the DF508 conformational defect. *Trends Mol. Med.* 2012;18(2):81–91
- Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. (2007). Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007;62:341–347
- Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, et al. (2002). Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2002;19:310–313
- Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA and Lowenfels AB (2013). Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 2013;105:122–129
- Makker K, Agarwal A, Sharma R (2009). Oxidative stress and male infertility. *Indian J. Med. Res.* 2009;129 (4):357 – 67
- Mall M, Grubb BR, Harkema JR, et al. (2004). Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* 2004; 10: 487–493
- Mall MA and Galiotta LJ (2015). Targeting ion channels in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:561-570
- Malliori Styliani (2014). Κυστική Ίνωση: Παθοφυσιολογία και νέοι τρόποι θεραπείας. *Cystic Fibrosis: Pathophysiology and Novel Therapeutic Measures. Ach Iatr* 2014;33:59 – 63
- Marson FAL, Bertuzzo CS and Ribeiro JD (2016). Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(8):e37–e38
- Matsui H, Wagner VE, Hill DB, et al. (2006). A physical linkage between cystic fibrosis airway surface dehydration and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 18131–18136
- McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al., (2008). Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178:921–928
- McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, et al. (2013). Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013;68:746–751

- McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. (2006). Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006;129:3
- Meschede D, Dworniczak B, Behre HM, et al. 1996. CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. *Am J Hum Genet* 1997;61:1200–2
- Michels M, Matte U, Fraga LR, et al. (2019). Determining the pathogenicity of CFTR missense variants: multiple comparison of in silico predictors and variant annotation data bases. *Genet. Mol. Biol.* 2019;42(3):560–570
- Mishra A, Greaves R, Massie J (2005). The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev* 2005;26:135–53
- Moisan S, Berlivet S, Ka C, et al., (2016). Analysis of long-range interactions in primary human cells identifies cooperative CFTR regulatory elements. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:2564–2576
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. (2009). Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009; 32(9):1626-31
- Moss RB, Milla C, Colombo J, et al. (2007). Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Hum. Gene Ther.* 2007;18:726–732
- Moss RB, Rodman D, Spencer LT, et al. (2004). Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2014;125:509–521
- Mott LS, Park J, Murray CP, et al. (2011). Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2011;67:509–516
- Nguyen TT, This LP, Hoo AF, et al., (2013). Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2013;69:910–917
- Okiyoneda T, Barrière H, Bagdány M, et al. (2010). Peripheral protein quality control removes unfolded CFTR from the plasma membrane. *Science* 2010;329:805–810
- Okumura MJ, Ong T, Dawson D, et al. (2014). Improving transition from paediatric to adult cystic fibrosis care: programme implementation and evaluation. *BMJ Qual. Saf.* 2014;23(1):i64–i72
- Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, et al. (2012). Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax* 2012;67:618–624

- Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, et al. (2014). Does extensive genotyping and nasal potential difference testing clarify the diagnosis of cystic fibrosis among patients with single-organ manifestations of cystic fibrosis? *Thorax* 2014;69:254–260
- Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al., (2011). Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66:481–488
- Patel SD, Bono T, Rowe M, Solomon GM (2020). CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur Respir Rev* 2020;29:190068
- Peabody JE, Shei RJ, Bermingham BM, et al. (2018). Seeing cilia: imaging modalities for ciliary motion and clinical connections. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314: L909–L921.
- Pereira SV, Ribeiro JD, Ribeiro AF, et al. (2019). Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by in silico tools. *Sci. Rep.* 2019;9(1):6234
- Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, et al. (2012). Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature* 2012; 487: 109–113
- Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, et al. (2011). Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184:75–81
- Pittman JE, Ferkol TW, The Evolution of Cystic Fibrosis Care, *Chest*, 2015, 148(2):533-542.
- Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC (2013). Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2013;1:164–174
- Polineni D, Dang H, Gallins PJ, Jones LC, Pace RG, et al. (2018). Airway mucosal host defense is key to genomic regulation of cystic fibrosis lung disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 197:79–93
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. (2001). A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001;139:813–820
- Quinton P, Molyneux L, Ip W, et al. (2012). β -adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186:732–739
- Quinton PM (1983). Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;301:421-422
- Quinton PM (1999). Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999;79:S3-S22
- Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M et al. (2014). Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest* 2014;146:142–151

- Radlović N and Perišić V (2001). Oboljenja pankreasa. In: Stepanović R, editor. Pedijatrija. Beograd: Savremena administracija; 2001. p.233-7
- Radlovic N, 2012. Cystic Fibrosis. *Srp Arth Celok Lek* 2012;140(3):244-249
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. (1993). Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1740–1746
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. (1999). Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:23–30
- Ratjen F, Bell S, Rowe SM, et al. (2015). Cystic fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1(1):1-20
- Ratjen F, Durham T, Navratil T, et al. (2012). Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012;11:539–549
- Redente EF, Jakubzick CV, Martin TR, et al. (2016). Innate Immunity. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al. eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, Elsevier, 2016; pp. 184–205
- Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL, et al., (2008). A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43:47–58
- Richards CS, Bradley LA, Amos J, et al. (2002). Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. *Genet. Med.* 2002;4:379–391
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-1073
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-1065
- Rosén von Rosenstein N (1764). *Underrättelser om barnsjukdomarochderasbotemedel*, Stockhol.
- Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. (2012). Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2269–2277
- Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, et al. (2014). Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190:175–184
- Saiman L, Anstead M, Mayer – Hamblett N, et al. (2010). Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707–1715

- Saiman L, Marshall BC, Mayer – Hamblett N, et al. (2003). Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–1756
- Saint-Criq V and Gray MA (2017). Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(1):93–115
- Schechter MS (2012). Benchmarking to improve the quality of cystic fibrosis care. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012;18:596–601
- Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, et al. (2014). Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2014;43:817–823
- Shah PI, Bush A, Canny GJ, et al., (1995). Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995;8:954–958
- Shaw J, Scotchman E, Chandler N, et al. (2020). PREIMPLANTATION GENETIC TESTING: Non-invasive prenatal testing for aneuploidy, copy-number variants and single-gene disorders. *Reproduction* 2020;160:A1-A11
- Sherins RJ, Thorsell LP, Dorfmann A, et al. (1995). Intracytoplasmic sperm injection facilitates pregnancies even in the most severe forms of male infertility. *Fertil Steril* 1995;Aug 64(2):369–75
- Shwachman H and Kulczycki LL (1958). Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958;96: 6-15
- Siegel B and Siegel S (1960). Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet Gynecol* 1960;16:438–40
- Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, et al. (1988). Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988;50:525–8
- Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al., (2009). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180:146–152
- Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. (2013). Risk factors for bronchiectasis in children with C.F. *N Engl J Med* 2013;368:1963 – 1970
- Smith HC (2010). Fertility in men with cystic fibrosis assessment, investigations and management. *Ped Resp Rev* 2010;11:80–3
- Smyth A (2008). Cystic fibrosis. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, Logan S, editors. *Forfar & Arneil’s Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.706-15

- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:S23–S42
- Stafler P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, et al., (2011). Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. *Pediatr. Pulmonol.* 2011;46:696–700
- Steinberg AG, Shwachman H, Allen FH, Dooley RR (1956). Linkage Studies with Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Am J Hum Genet* 1956;8:162-166
- Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, et al., (2014). European Cystic Fibrosis Society standards of care: quality management in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:S43–S59
- Stern M, Niemann N, Wiedemann B, et al. (2011). Benchmarking improves quality in cystic fibrosis care: a pilot project involving 12 centres. *Int. J. Qual. Health Care* 2011;23:349–356
- Stewart C and Pepper MS (2016). Cystic fibrosis on the African continent. *Genet. Med.* 2016;18:653–662
- Stollar F, VillacAdde F, Cunha MT, et al. (2011). Shwachman- Kuleczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics* 2011;66:979–983
- Stolzenburg LR, Yang R, Kerschner JL, Fossum S, Xu M, et al. (2017). Regulatory dynamics of 11p13 suggest a role for EHF in modifying CF lung disease severity. *Nucleic Acids Res.* 45:8773–84
- Strug LJ, Gonska T, He G, Keenan K, Ip W, et al. (2016). Cystic fibrosis gene modifier SLC26A9 modulates airway response to CFTR-directed therapeutics. *Hum. Mol. Genet.* 25:4590–600
- Subbarao P, Stanojevic S, Brown M. et al. (2013). Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:456–460
- Tanser SJ, Hodson ME, Geddes DM (2000). Case report of death during pregnancy in patients with cystic fibrosis: three out of four patients were colonized by *Burkholderia cepacia*. *Respir Med* 2000;94:1004
- Taussig LM, Lobeck CC, di Sant’Agnese PA, et al. (1972). Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972;287:586–9
- Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al. (1985). Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J in Vitro Fert Embryo Transf* 1985;2:119–22
- The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis: Report of a Joint Meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68702> (accessed on 7 May 2020)

- Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. (2014). Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2014;69:320–327
- Treize AE, Linder CC, Grieger D, et al. (1993). CFTR expression is regulated during both the cycle of the seminiferous epithelium and the oestrous cycle of rodents. *Nat Genet* 1993;3:157–64
- Trouve P, Genin E, Ferec C. (2017). In silico search for modifier genes associated with pancreatic and liver disease in cystic fibrosis. *PLOS ONE* 12:e0173822
- Tsui LC, Buchwald M, Barker D, et al. (1985). Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985;230:1054-1057
- Tullis DE, Burns JL, Retsch – Bogart G, et al. (2014). Inhaled aztreonam for chronic Burkholderia infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:296–305
- van der Ven K, Messer L, van der Ven H, et al. (1996). Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod* 1996;11:513–7
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, et al. (2009). Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009;106:18825–18830
- Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, De Boeck K (2014). Improved repeatability of nasal potential difference with a larger surface catheter. *J. Cyst. Fibros.* 2014;14(3):317-23
- Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, et L. (2014). Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2014;69:39–45
- Wang XF, Zhou CX, Shi QX, et al. (2003). Involvement of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Nat Cell Biol* 2003; 5:902–6
- Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. (2004). Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American college of medical genetics mutation panel. *Genet. Med.* 2004;6:387–391
- Whitcomb DC, Lowe ME. Pancreatitis. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider B, editors. *Walker’s Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.1213-20
- Whitty JE (2010). Cystic fibrosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(2):369–76.
- Wielputz MO, Puderbach M, Kopp – Schneider A, et al. (2014). Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189:956–965
- Wilschanski M, Corey M, Durie P, et al. (1996). Diversity of reproductive tract abnormalities in men with cystic fibrosis. *JAMA* 1996;276:607–8

- Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. (2003). Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1433–1441
- Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. (2002). Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212–216
- Xu WM, Shi QX, Chen WY, et al. (2007). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:9816–21
- Zhou Z, Duerr J, Johannesson B, et al. (2011). The ENaC-overexpressing mouse as a model of cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2): S172–S182
- Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, et al. (2017). Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 537–550