

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

### Cystická fibróza a nové přístupy v léčbě

LUCIE KŘÍŽOVÁ

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Zuzana Svobodová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2020

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí své bakalářské práce Mgr. Zuzaně Svobodové, PhD., za cenné rady a připomínky, kterými přispěla k vypracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině za jejich trpělivost a podporu během celého studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 11. 5. 2020

Lucie Křížová

# OBSAH

ABSTRAKT .....	6
ABSTRACT .....	7
ÚVOD .....	8
ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE .....	9
1. HISTORIE CYSTICKÉ FIBRÓZY .....	10
2. DĚDIČNOST .....	12
3. ETIOPATOGENEZE .....	13
3.1 Gen a protein CFTR .....	13
3.2 Mutace genu .....	14
3.2.1 TŘÍDA I – produkce defektního CFTR .....	14
3.2.2 TŘÍDA II – porucha maturace CFTR .....	15
3.2.3 TŘÍDA III – porucha regulace CFTR .....	15
3.2.4 TŘÍDA IV – defektní průchod iontů .....	16
3.2.5 TŘÍDA V – snížené množství funkčního CFTR v apikální membráně .....	16
3.2.6 TŘÍDA VI – ztráta regulace dalších iontových kanálů .....	17
3.2.7 TŘÍDA VII – snížená stabilita plně funkčního CFTR .....	17
4. KLINICKÝ OBRAZ .....	17
4.1 Dýchací soustava .....	17
4.2 Trávicí soustava .....	20
4.2.1 Slinivka břišní .....	20
4.2.2 Játra .....	23
4.2.3 Jícen .....	24
4.2.4 Tenké střevo .....	25
4.2.5 Tlusté střevo .....	26
4.2.6 Žaludek .....	27
4.3 Potní žlázy .....	27
4.4 Reprodukční systém .....	28

4.4.1	Ženy .....	28
4.4.2	Muži.....	28
5.	DIAGNOSTIKA .....	29
5.1	Diferenciální diagnostika.....	29
5.2	Potní test .....	29
5.3	Novorozenecký screening .....	30
5.4	Molekulárně genetické vyšetření.....	31
5.5	Transepiteliální rozdíl potenciálů.....	32
6.	STANDARTNÍ LÉČBA.....	33
6.1	Udržení průchodnosti dýchacích cest .....	33
6.2	Antibiotická (ATB) a protizánětlivá léčba .....	34
6.3	Výživa .....	35
6.4	Komplikace .....	35
7.	NOVINKY V LÉČBĚ .....	36
7.1	Kalydeko .....	36
7.2	Orkambi.....	37
7.3	Symdeko.....	38
7.4	Trikafta .....	38
	ZÁVĚR .....	40
	POUŽITÉ ZKRATKY .....	41
	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	43
	POUŽITÁ LITERATURA .....	44

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce je zaměřena na onemocnění zvané cystická fibróza. Jedná se o vážné geneticky podmíněné onemocnění. Doposud se léčba cystické fibrózy zabývala zmírněním příznaků, ale s pokrokem medicíny se objevují nové možnosti léčby a možného vyléčení tohoto onemocnění.

Tato práce je členěná na kapitoly, ve kterých lze nalézt historii cystické fibrózy, základní principy dědičnosti, příčinu vzniku onemocnění, tedy informace o genu CFTR a jeho mutacích, typický klinický obraz pro pacienty trpící cystickou fibrózou, metody diagnostiky a léčebné postupy.

Kromě standardních léčebných postupů, které jsou známy již řadu let, obsahuje práce i základní informace o nejnovějším vývoji genové terapie zabývající se léčbou základní příčiny vzniku cystické fibrózy.

**Klíčová slova:** Cystická fibróza, gen CFTR, protein CFTR, dědičná onemocnění, genová léčba

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis is focused on a disease called cystic fibrosis. It is a very serious genetic disease. Until now, treatment of cystic fibrosis has been concerned with alleviating symptoms, but with the progress of medicine, new possibilities for the treatment and possible cure of this disease are emerging.

This work is divided into chapters in which you can find the history of cystic fibrosis, the basic principles of heredity, the etiology of the disease, i.e. information about true CFTR and its mutations, the typical clinical manifestations of the patients suffering from cystic fibrosis, the diagnostic methods and the ways of treatment.

In addition to standard medical procedures, which are well known for many years, the work also contains basic information on the latest developments in gene therapy dealing with the treatment of the main cause of cystic fibrosis.

**Key words:** Cystic fibrosis, CFTR gene, CFTR protein, hereditary disease, gene therapy

# ÚVOD

Cystická fibróza (dále CF), známá také jako muskovicidóza je geneticky podmíněné onemocnění postihující především dýchací cesty a trávicí ústrojí. Jedná se o dědičně přenosné onemocnění vázající se na dlouhé raménko 7. chromosomu, z čehož plyne, že jde o nevyléčitelné onemocnění [1]. Incidence CF je 1 nemocný novorozenec na 6330 zdravých novorozenců, která řadí tuto nemoc mezi dnes již vzácná onemocnění, a je vztažená pouze na kavkazskou populaci, neboť CF se vyskytuje převážně jen u europoidní rasy [2].

Z genetického hlediska se jedná a o autosomálně recesivní chorobu, což znamená, že aby se onemocnění projevilo, jsou zapotřebí 2 recesivní alely. CF je způsobená mutací genu CFTR, který zodpovídá za správnou syntézu proteinu nazývaného transmembránový regulátor vodivosti neboli cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, zkráceně CFTR [3].

Prvotní příznaky přicházejí během prvních měsíců či roků života. Mezi typické příznaky patří hlavně dýchací obtíže způsobené velice hustým hlenem, který se hromadí na sliznicích dýchacích cest a snižuje tak jejich průchodnost. Hlen také působí na snížení imunitního systému dýchacího ústrojí, jelikož dochází k znesnadnění samočistění pomocí řasinkového epitelu. Zamezení samočistící schopnosti řasinek vede ke snadnějšímu a častějšímu usídlování bakterií, které následně vytvářejí infekce a záněty dýchacích cest. Jedním z příznaků jsou také potíže s gastrointestinálním traktem (dále GIT), mezi tyto potíže patří například gastroezofageální reflux, časté záněty slinivky břišní, mekoniový ileus a další [1,4].

Cílem terapie je zaměřením se na léčení, utlumení či zpomalení příznaků. Terapie se soustředí především na uvolnění dýchacích cest a na co nejdéle udržení funkčnosti plic. Uvolnění dýchacích cest se provádí hlavně pomocí inhalátorů a speciálních rehabilitačních cvičení. V případě potíží s gastrointestinálním traktem se využívají léčiva běžná pro léčení jednotlivých vedlejších onemocnění, jako je například podávání léků na gastroezofageální reflux nebo využívání inzulínové terapie při rozvoji diabetu mellitu u pacientů s CF. V neposlední řadě můžeme potíže s GIT také redukovat pomocí lepších stravovacích návyků a správné výživy [2].



## **ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE**

Cílem této bakalářské práce je vytvořit ucelený přehled o dosavadních poznatcích týkajících se onemocnění jménem cystická fibróza. Zároveň se práce zaměřuje na vývoj medicíny v oblasti léčby a léčivých přípravků cystické fibrózy, a to konkrétně na pokrok v genové terapii za posledních pár let.

# 1. HISTORIE CYSTICKÉ FIBRÓZY

První záznamy o cystické fibróze pocházejí již ze 17. století z lidových písní, ve kterých jsou zmínky o dětech, jejichž pot má slanou chuť. V těch toto dobách lidé věřili, že je jejich dítě očarované či posedlé. V pozdějších letech vznikla snaha vysvětlit tento jev pomocí rozumného uvažování a vědy. Prvním rozumným vysvětlením bylo, že se tyto děti málo myjí, a proto je jejich pot slaný [4].

První zmínění příznak této nemoci pochází z roku 1959 od profesora botaniky a anatomie Pieter Pauw, který ve své zprávě popisuje závažné změny na pankreatu 11leté dívky. Dále pak v roce 1905 upozornil K. I. Ladsteiner na to, že mezi mekoniovým ileem a změnami na pankreatu je určitý vztah [4,5].

1936 došel k významnému objevu švýcarský pediatr profesor Fanconi, který rozlišil CF od celiakie, která má některé příznaky podobné jako CF, jimiž jsou například neprospívání a objemné stolice. Profesor Faconi také upozornil na fakt, že při CF dochází k onemocnění dýchacího systému. Těmito poznatky se tak zasloužil o první vědecký/lékařský popis nemoci [4].

Převratným rokem se stal rok 1938, ve kterém americká patoložka Dorothy Andersenová sepsala studii s přesnou definicí příznaků a popsala v ní i mnoho nemocných. Její studie se věnovala nemoci, kterou doktorka Andersenová nazvala cystickou fibrózou pankreatu. Díky této studii byla v roce 1938 poprvé rozpoznána CF u živého dítěte, a to díky vyšetření dvanáctníkové šťávy a klinickým příznakům dýchacího onemocnění. Vyšetření dvanáctníkových šťáv jasně ukázalo na slabou činnost slinivky břišní. Do této doby umíraly děti na CF během prvního roku svého života, pacient, u něhož byla CF prokázána v roce 1938, se dožil téměř 11 let a to i s nedostatečnou léčbou, což byl obrovský úspěch [6].

Velký zvrat nastal v roce 1952, kdy vlivem velkého veder utrpělo několik dětí šok z horka způsobený nedostatkem solí v těle, což vedlo k metabolickému rozvratu. Na základě toho lékaři dospěli k závěru, že je třeba vyšetřit pot, neboť ztráta solí v horkém počasí je jednoznačně způsobena potem. Díky tomuto zjištění se začal u dětí s CF provádět chemický test potu, který odhalil, že jejich pot obsahuje 5x větší obsah soli než je obvyklé u zdravých dětí. Odhalení této skutečnosti vedlo ke zlepšení lékařů

rozpoznat CF, a tak odhalit i její méně časté formy například u dětí bez onemocnění slinivky břišní. Rok 1952 byl také významným pro vývoj léčebného postupu. Při získávání nových znalostí se vyvinula léčba, kterou poprvé začali praktikovat v Rainbow Babies and Children Hospital v Cleavlandu, tento léčebný postup se stal osvědčením základem i pro dnešní léčbu CF [4,5,6].

Mezi první vážné objevy týkajících se podstaty vzniku CF, bylo zjištění nepropustnosti buněčné membrány pro chloridové ionty, které odhalil profesor Paul M. Quinton, jenž sám trpěl CF. V roce 1987 se podařilo přesně lokalizovat gen zodpovědný za příznaky CF, a to na dlouhém raménku 7. Chromozomu. Následně v roce 1989 byl gen přesně identifikován pomocí reverzního klonování. V roce 1990 byly poprvé vykultivovány buňky z tkání pacientů s CF. Kultivované buňky se podařilo normalizovat přidáním oslabeného viru, který v sobě nesl nezměněný gen CFTR. S tímto objevem tak přišel nápad na léčbu pomocí genové terapie. V současné době se vědci zaměřují na to, jak přivést genovou terapii k dokonalosti, tak aby byla co nejvíce účinná, a to bez velkých vedlejších účinků [4,6].

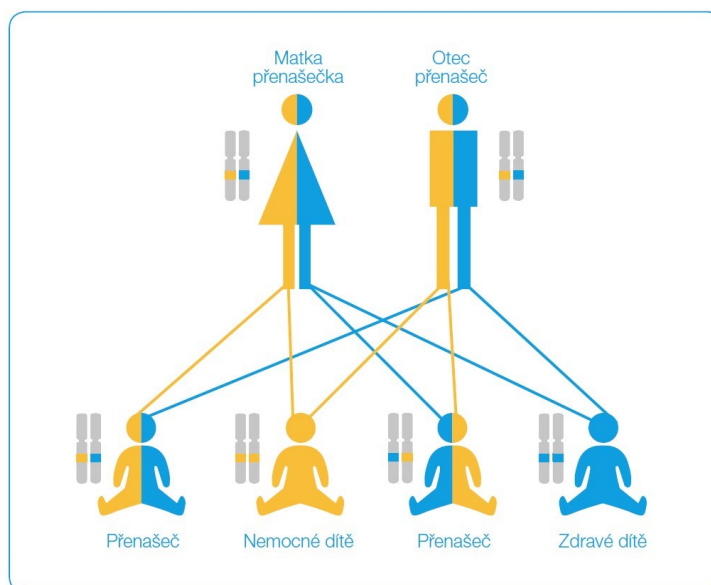
V České republice byla CF zjištěna v roce 1946, a to na II. dětské klinice v Praze. Do roku 1960 bylo v Praze hospitalizováno celkem 30 dětí, u kterých se prokázalo onemocnění CF. Testování na CF se u nás provádělo pouze u kojenců pomocí laboratorního prokázání slabé funkce slinivky břišní, ta byla zjištěna vyšetřením dvanáctníkových šťáv, dále se prováděl mikroskopický rozbor stolice a test nepřímého nedostatku slinivkových enzymů, který spočíval v průkazu nedostatku lipáz, lipodolovým testem, a proteolytických enzymů, testem nedostatečného natrávení želatinové vrstvy fotografického papíru při přidání naředěné stolice. V roce 1960 se u nás začal poprvé využívat test potu, založený na stimulaci potu pilokarpinovou iontoforézou. Od roku 1989 se situace výrazně zlepšila, a to hlavně díky zakládání specializovaných center, které se zabývali výzkumem a terapií CF. Zlepšila se také dostupnost léků potřebných k terapii, a to hlavně účinné slinivkové substituce, přípravky podporujících správnou a účinnou výživu a nová antibiotika. Od roku 1998 se v České republice provádí i transplantace plic potřebné k prodloužení života některých pacientů s CF.

Vzájemná komunikace mezi zahraničními pracovišti a dostupnost nejrůznějších vědeckých publikací umožnily zavést nové léčebné postupy, jako jsou různé fyzioterapie pomáhající lepšímu dýchání či nové respirační pomůcky [6].

## 2. DĚDIČNOST

Jak už bylo výše uvedeno, jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Příčinou je mutace genu, který je zodpovědný za tvorbu transportní bílkoviny přenášející chloridové ionty. U lidí se nacházejí 2 alely, které určují tento gen. Pro úplnou manifestaci CF je potřeba 2 tzv. recesivních alel. Alely se značí pomocí písmen, kdy pro dominantní alely se využívají písmena velká a pro recesivní alely písmena malá. V případě CF rozeznáváme homozygoty dominantní **AA**, homozygoty recesivní **aa** a heterozygoty **Aa**. V případě dominantního homozygota se jedná o zcela zdravého jedince. Pacienti s CF jsou označováni jako homozygoti recesivní a v případě heterozygotů se jedná o tzv. přenašeče. Přenašeči se jeví klinicky zdraví, avšak je tu 25 % riziko narození potomka s CF, v případě, že rodiče jsou oba přenašeči [7].

Na obr. 1 je znázorněná dědičnost CF v případě, že jsou oba rodiče heterozygoti – přenašeči. Takovýto pár má 25% šanci na narození plně zdravého potomka, 50% šanci na narození klinicky zdravého potomka, který ovšem bude přenašečem a dále jak je již výše uvedeno mají 25% možnost narození potomka trpícího onemocněním CF.



**Obrázek 1- Dědičnost CF.** Zdroj: <https://www.gennet.cz/carriertest>

### 3. ETIOPATOGENEZE

Cystická fibróza je onemocnění vyvolané mutací genu označovaného jako CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – transmembránový regulátor vodivosti), který se nachází na dlouhém raménku chromozomu 7 [8].

Dnes je nám známo přibližně 200 možných mutací tohoto genu. Úkolem CFTR genu je řízení CFTR proteinu, který se nachází se v buněčných organelách. Tento protein je složen celkem z 1480 AMK a zprostředkovává tvorbu chloridových kanálů na povrchu buňky konkrétně na apikální membráně endoteliálních buněk. Mutací CFTR genu dochází nejen k nesprávné tvorbě kanálu, ale může také docházet ke změně jeho funkce či k úplné nefunkčnosti. Důsledkem poruchy chloridových kanálů je nedostatečný transport chloridových iontů přes buněčnou membránu. Aby nedošlo k porušení elektroneutality v organismu, nastává kompenzace pomocí zvýšené absorpce sodíku a vody zpět do cytoplazmy buňky, což v těle způsobí změnu ve vlastnostech a složení sekretů. Vzhledem k nadbytečnému odchodu vody se sekrety stávají hustší a roste tak i jejich vazkost. Tyto změny pak vedou ke většině klinických příznaků CF. Závažnost CF nezávisí pouze na mutaci genu CFTR, důležitou roli zde hrají i geny uložené na chromozomech 7 a 11. Tyto geny jsou zodpovědné za správnou imunitu plic a apoptózu [2,8].

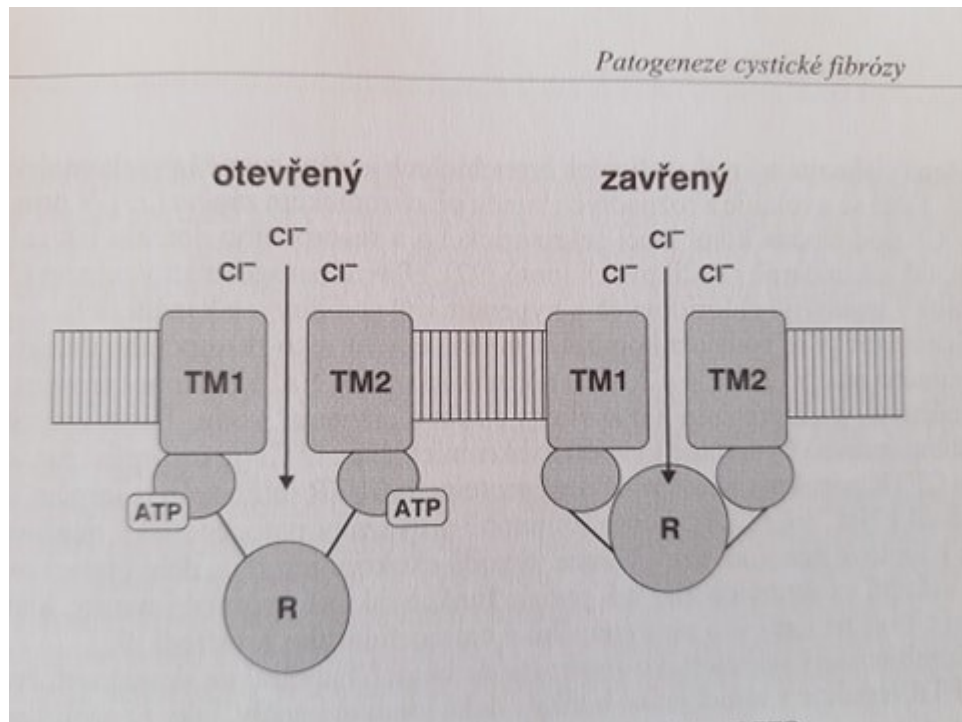
#### 3.1 *Gen a protein CFTR*

Gen CFTR se nachází na dlouhém raménku 7. chromozomu, a to přesně v oblasti označované jako 7q31.3. Z genu CFTR se syntetizuje protein CFTR, který tvoří chloridový kanál [6].

Protein CFTR má 1840 AMK a patří do rodiny tak zvaných ATP-binding cassette neboli ATP vázajících proteinů. Tento protein se primárně nachází na apikální straně membrány buněk, kde poskytuje průchod chloridovým iontům skrze epitel. Protein CFTR hraje hlavní roli v transportu transepiteliálních solí [6,9].

Struktura proteinu CFTR obsahuje dva transmembránové segmenty TM 1 a TM2, na které se jsou navázané ATP vázající domény NBD 1 a NBD 2. TM1 a TM2 tvoří vlastní

chloridový kanál a mají funkci kotev, díky kterým je kanál upevněn v membráně. NBD jsou konformačně aktivní a pomocí regulační R-domény, kterou jsou spojené, otevírají a zavírají samotný chloridový kanál. Kanál funguje na principu hydrolýzy ATP, které se váže na NBD. Při hydrolýze ATP se uvolňuje energie, která umožní konformační změnu NBD a posun R-domény [6,9,10].



Obrázek 2 - CFTR protein. Zdroj: Vávrová, 2006

### 3.2 Mutace genu

Dnes je známo přibližně 2000 různých mutací genu CFTR. Tyto mutace jsou rozděleny do sedmi tříd, podle toho jak vážný defekt proteinu CFTR způsobují popřípadě jakým způsobem poškozený CFTR protein vzniká.

#### 3.2.1 TŘÍDA I – produkce defektního CFTR

Gen CFTR obsahuje mutace, díky kterým je do sekvence genu předčasně včleněn stop. Těmto mutacím pak říkáme nesmyslné. V některých případech, dochází ke tvorbě nestabilní mRNA a nedochází k tvorbě proteinu. V jiných případech, dojde ke zkrácení proteinu (posunové mutace) nebo může být vytvořen aberantní protein

obsahující deletované (sestřihové mutace) nebo nové AMK sekvence (záměny AMK). Mutace vedoucí k sestavení nové AMK sekvence většinou vedou ke změně iniciačního kodonu translace. Proteiny s takovým to poškozením, jsou však často nestabilní a jsou velice rychle degradovány. V první třídě tedy nacházíme mutace vedoucí k poruše syntézy proteinu CFTR, který má za následek jeho absenci na apikální membráně epitelové buňky. Dochází tedy i ke ztrátě funkce chloridových kanálu v porušené epitelové buňce. S těmi to mutacemi je spojován velmi těžký průběh CF s pankreatickou insuficiencí [6,11].

### **3.2.2 TŘÍDA II – porucha maturace CFTR**

Mutace ve druhé třídě jsou spojené s nenormální postranslační glykosylací a také s narušeným intracelulárním přenosem proteinu CFTR. Výsledkem takovéto mutace je omezení či zablokování maturace, což znamená, že dochází k nesprávné postranslační glykosylaci a také k nesprávné tvorbě terciální struktury proteinu CFTR. Po jeho výrobě, je částečně glykosylovaný mutantní protein degradován. Degradace vede k nedostatku proteinu CFTR na apikální membráně epitelu [6].

Nejběžnější mutací je delece fenylalaninu ve zbytku 508 (AF508). Tak jako první třída je i druhá spojována s velmi závažným průběhem CF s pankreatickou insuficiencí [11].

### **3.2.3 TŘÍDA III – porucha regulace CFTR**

Ve třetí třídě jsou zařazeny mutace nukleotid vazajících domény, jejímž důsledkem je porucha v regulaci proteinu CFTR. Poškozená je aktivace či regulace proteinu CFTR, tedy chloridového kanálu. Dochází k zabránění vazby ATP a hydrolýze na nukleotidových vazebných doménách (NBD1; NBD2) nutných pro aktivaci kanálu. Změny uvnitř NBD1 (například missense mutace G551D) mohou také ovlivnit regulaci CFTR i jiných kanálů, jako jsou navenek rektifikační chloridový kanál nebo draslík ROMK2 kanál. Bez vazby intracelulární ATP by nebyla možná regulace otevírání a zavírání chloridových kanálů. Vadná regulace takových mutací a výsledné snížení

aktivity chloridových kanálů je pravděpodobně zodpovědné za vadnou propustnost epitelu pro chloridové ionty. Typickým příkladem mutace třetí třídy je G551D. Třetí třída, stejně jako první a druhá je spojená s těžkými projevy CF s pankreatickou insuficiencí [6,11,12].

### **3.2.4 TŘÍDA IV – defektní průchod iontů**

Předpokládá se, že membránové domény přispívají k činnosti pórů kanálů a řada mutací CF byla identifikována právě v membránové doméně. Jedná se o tzv. missense mutace neboli mutace vzniklé záměnou AMK. Díky těmto mutacím dochází ke snížení vodivosti chloridového kanálu. Je zde zachována funkce i normální množství proteinu CFTR. Problém, který je zde způsobený, je deformace samotného iontového kanálu. Čtvrtá třída je spojená s mírnějším průběhem CF, avšak je zde proměnlivý průběh sino-pulmonárních nemocí [6,11].

### **3.2.5 TŘÍDA V – snížené množství funkčního CFTR v apikální membráně**

Mutace umístěné v genu CFTR nemusejí mít za následek CF, ale jsou pozorovány také u pacientů s pouze částečným CF fenotypem, jako je například vrozená bilaterální absence chámovodu (CBAVD), obstrukční azoospermie, diseminované rozšíření průdušek, alergická bronchopulmonální aspergilóza, hypertrypsinémie a chronická pankreatitida. Mutace spojené s těmito nemocemi většinou způsobuje snížení množství jinak plně funkčního proteinu CFTR [13].

Jedná se o mutace sestřihové, které vedou k nesprávnému či neefektivnímu sestřihu mRNA CFTR genu. Dochází zde k vytvoření nestabilní izoformy proteinu CFTR, díky které se snižuje podíl normálního CFTR proteinu na apikální membráně. Pátá třída je spojena smírným průběhem CF. V potu nemocných je hraniční koncentrace chloridových iontů. I v páté třídě je rozvoj proměnlivého průběhu plicních onemocnění jako ve třídě čtvrté [6].



### **3.2.6 TŘÍDA VI – ztráta regulace dalších iontových kanálů**

CFTR nefunguje pouze jako chloridový kanál, ale také vykazuje regulační vlastnosti vůči jiným iontovým kanálům jako je ENaC a ORCC. Šestá třída mutací obsahuje změny nukleotidů, které ovlivňují regulační vlastnosti CFTR proteinu.

Různé části CFTR proteinu jsou potřebné k tomu, aby fungovaly jako chloridový transportér nebo jako regulátor jiných proteinů. Při ztrátě regulačních schopností CFTR proteinu dochází k ovlivnění postupu CF, což vede k velmi proměnlivému průběhu CF [6,13].

### **3.2.7 TŘÍDA VII – snížená stabilita plně funkčního CFTR**

V apikální membráně je přítomný funkční, ale nestabilní CFTR protein. Dochází zde ke zkrácení C-konce, který je zkrácený přibližně o 70-100 pb, což vede ke značné nestabilitě jinak plně funkčního proteinu CFTR. Jedná se o mutace nesmyslné nebo posunové, které se nacházejí na konci genu CFTR. Sedmá třída je spojená s méně závažným až závažným průběhem CF [6,12].

## **4. KLINICKÝ OBRAZ**

CF je multisystémové onemocnění, které postihuje všechny orgánové soustavy kromě centrální nervové soustavy. Nejvíce postiženy jsou soustava dýchací a trávicí. Většina problému, vyskytujících se při onemocnění CF, je způsobena velmi hustým sekretem (hlenem), který je součástí postižených orgánů. Klinický obraz CF je velmi rozmanitý a při lehčích formách onemocnění může dojít k záměně nemocí.

### **4.1 Dýchací soustava**

Poškození respiračního ústrojí je důvodem až 90 % úmrtí pacientů s CF, řadí se mezi nejzávažnější projev CF. V dýchacích cestách se v důsledku porušeného

transportu chloridových iontů, vytváří vazký hlen, ze kterého se stává překážka volného průchodu vzduchu dýchacími cestami a způsobuje také poruchu samočisticích procesů v plicích. Hustý hlen je tak ideálním prostředím pro bakterie, infekce a rozvoj zánětů. Pro dýchací soustavu je typické střídání stabilních stádií se stádiem exacerbace, a to především v dolních cestách dýchacích. Při stabilním stádiu CF je přítomen produktivní kašel s typickým hlenohnisavým vykašláváním. V rozvinutějších stádiích provází stabilní stádium také ponámahová dušnost [14,15].

Stádium exacerbace je způsobováno především různými infekcemi. Toto stadium provází zhoršení stavu pacienta s CF. Jako příznaky se objevuje teplota, únava, nechutenství a úbytek váhy. Nejzávažnějším stavem při exacerbaci je cepacia syndrom, jedná se o septický stav spojený s nekrotizující pneumonií [15].

Jako první onemocnění se během prvního roku života objevuje těžká bronchiolitida neboli edém sliznice bronchiolů či bronchů, který je způsoben především virovými infekcemi. Později se přidává i postižení hlavně dolních cest dýchacích. Následně začíná osidlování dýchacích cest různými druhy bakterií, jakými jsou například *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Stenotriphomonas maltophila*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacia*. V plicích se mohou nacházet také mykotické patogeny rodu *Aspergillus* a *Candida*. Bakterie a jiné patogeny vedou k rozvoji chronických infekcí v dýchací soustavě [8,14].

Záněty postupně přechází i na okolí plicní tkáně a dochází tak k fibrotizaci plicního parenchymu s následnou tvorbou vzduchových puchýřů pod plicnicí tzv. emfyzematózních bul. Důsledkem poškození plicního parenchymu společně s hypoxií, která vede ke stažení cév, vzniká sekundární plicní hypertenze. Tato hypertenze může v konečném důsledku vést až k rozvoji hypertrofie pravé komory neboli *cor pulmonalae* [14].

Vážnou komplikací při CF je také alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), která je společně s plicní mykobakteriózou typická pro dětské pacienty. ABPA vzniká v důsledku inhalace spór *Aspergillus fumigatus*. Nejčastějším projevem bývá vážené zhoršení celkového stavu pacienta a také zhoršení plicních funkcí. Objevují

oboustranné plicní infiltráty viditelné na skiagramu (rentgenový snímek) hrudníku [14,15].

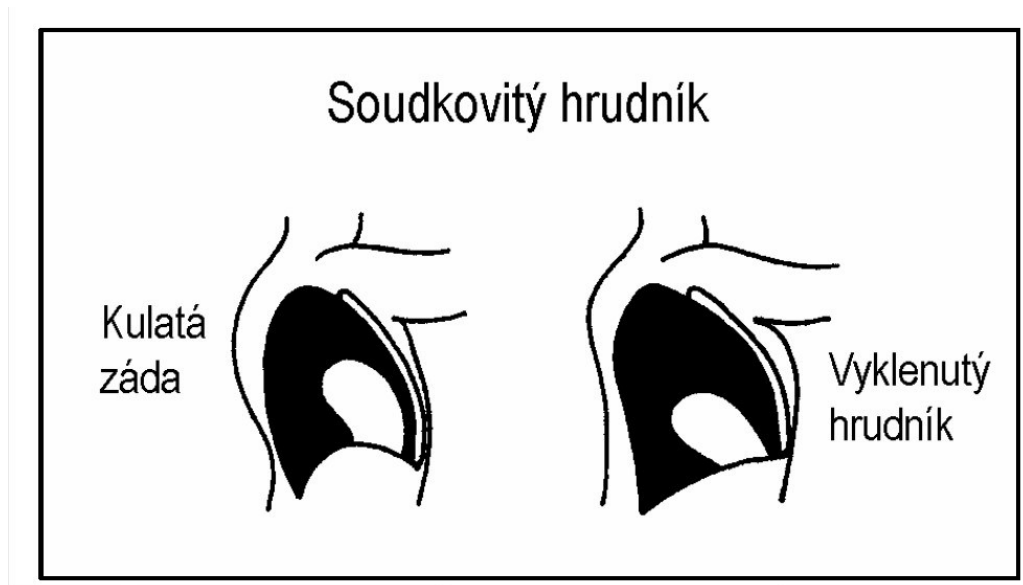
Dalším problémem respiračního ústrojí jsou atelektázy hlenovými zátkami, pneumotorax a hemoptýza. Tyto komplikace jsou typičtější pro dospělé pacienty.) Atelektázy jsou v podstatě nevzdušné části plicní tkáně, které se tvoří v důsledku uzavření dýchacích cest vysoce viskózním hlenem. Příznakem pneumotoraxu je především náhle vzniklá dušnost, přičemž malé pneumotoraxy mohou být zcela asymptomatické. Hemoptýza se projevuje přítomností stopového množství krve v hlenu nebo může vést až k masivnímu a život ohrožujícímu krvácení [8,14,15].

Potíže se týkají také horních cest dýchacích, v nichž dochází k rozvoji chronických zánětů vedlejších cest dýchacích, které mají různě vážný průběh. V nosní dutině jsou časté tzv. nosní polypy, které mohou být zcela asymptomatické, nebo může být přítomen výtok z nosu či pocit ucpaného nosu. Může to dojít však i do fáze, ve které dochází k poškození čichu nebo dokonce zablokování nosních průduchů [14,15]. Subjektivními potížemi u pacientů s CF bývají například ponámahová dušnost, produktivní kašel s vykašláváním hnisavého hlenu, dráždivý suchý kašel omezující spánek, jelikož se objevuje především v noci, který může vést až k nespavosti pacientů [14].

Vizuálně u pacientů s CF nacházíme soudkovitý hrudník a paličkovité prsty. Pro soudkovitý tvar hrudníku je typické větší předozadní zvětšení průměru hrudníku [14,15].



**Obrázek 3 - Paličkovité prsty** Zdroj: Plicní fibróza - doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.



**Obrázek 4 - Soudkovitý hrudník.** Zdroj: Vávrová, 1999

V konečné fázi CF jsou přítomny příznaky jako je dyspnoe, tachypnoe, auxiliární dýchání, cyanóza a symptomy *cor pulmonalae*. Dále je možný nález obstrukce periferních dýchacích cest s možným rozvojem v obstrukční ventilační poruchu [14].

## **4.2 Trávicí soustava**

Poškození trávicí soustavy je typickým znakem klinického obrazu CF. Problémy trávicí soustavy mohou vznikat v důsledku nesprávné funkce CFTR proteinu nebo mohou vznikat jako druhotné komplikace. Dominující a zároveň druhotnou komplikací trávicí soustavy je neprospívání, které vzniká jako následek nedostatečnosti slinivky břišní. Poškození jde od jícnu přes žaludek, střeva až po játra a slinivku břišní.

### **4.2.1 Slinivka břišní**

Slinivka břišní je jedním z nejvíce poškozených orgánů v trávicí soustavě. Nejčastěji se pacienti s CF potýkají s nedostatečnou funkcí exokrinní sekrece slinivky břišní, která je

jednou z hlavních příčin malnutrice. Dalšími problémy týkající se slinivky jsou opakující se pankreatitidy a také přidružený diabetes mellitus.

### ***Exokrinní funkce***

Poškození pankreatu u CF je charakterizováno rozsáhlou ztrátou acinárních buněk. Onemocnění pankreatu u CF se liší od úplné ztráty exokrinního systému a endokrinní funkce k téměř normální funkci pankreatu. Až u 85 % pacientů s CF se během života rozvine nedostatečnost zevní sekrece slinivky břišní. Typ, respektive třída mutace CFTR je úzce spojena s pankreatickou funkcí. Poškození týkající se zevní sekrece, vede k snížené produkci, popřípadě až k ne-produkci enzymů, které jsou ve střevech potřebné k trávení živin. Z tohoto důvodů vzniká u pacientů malnutrice, způsobená nedostatečným vstřebáváním živin potřebných k pokrytí potřeb organismu. Typickým příznakem tohoto problému je výskyt velmi objemné a mastné stolice [8,16].

Objemná a mastná stolice je typická pro zatím neléčené dětské pacienty. Takováto stolice je způsobená chyběním střevních enzymů, které mají na starost trávení tuků. Díky netrávení tuků dochází k jejich okamžitému vylučování stolicí ven z těla, což vede ke ztrátám energie a způsobuje neprospívání dítěte [3].

S malnutricí jsou pak spojené stavy jako je, hypoproteinemie, hypoalbuminémie spojená s edémy, anémie a kožní projevy. Hypoalbuminémie je stav, kdy je v krvi sníženy obsah albuminu. Toto snížení je u pacientů s CF způsobené neúplným trávením bílkovin ve střevě. Úkolem albuminu je udržování dostatečného množství vody v krevním řečišti. Jestliže albuminu není dostatek, nastává situace, že se voda z krevního řečiště dostává do podkoží a vznikají edémy [3,8].

Důsledkem malnutrice je také hypovitaminóza vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K). Nedostatek vitamínu A může působit negativně na zrak pacientů. Příznakem hypovitaminózy A je šeroslepost neboli zhoršení zraku za šera. Vitamín A je důležitým antioxidantem, který pomáhá v boji se záněty, což je pro pacienty s CF důležité. Nedostatek vitamínu D vede u pacientů s CF k osteoporózám. Vitamín E je důležitý, neboť má protizánětlivé účinky. Nedostatek vitamínu K může vést ke zvýšené krvácivosti, protože je důležitý pro tvorbu některých faktorů majících významnou roli

v krevním srážení. Vitamín K vytvářejí i střevní bakterie. Problémem u pacientů s CF je, že střevní bakterie jsou vyhubené častými a dlouhodobými antibiotickými léčbami. Vitamíny A, D, E, K je potřeba pacientům dodávat. Důležité je jejich dodávání spojit s příjmem jídel obsahujících tuky a také s patřičným množstvím substituovaných pankreatických enzymů [3].

### ***Pankreatitidy***

Pankreatitidy neboli záněty slinivky břišní se často vyskytují u pacientů, u nichž je alespoň částečně zachována zevní sekrece. Tyto záněty mají recidivující charakter. Časté pankreatitidy mohou být také jediným projevem CF, a to v případě, že se jedná o atypické monosymptomatické formy CF [2,8].

### ***Diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu***

Diabetes mellitus související s CF neboli CFRD (cystic fibrosis related diabetes) je chronický progresivní stav charakterizovaný vývojem inzulínové nedostatečnosti nebo postupným ničením Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Inzulínová rezistence při CFRD může vznikat jako důsledek rozvíjejících se chronických plicních zánětů [8,17].

CFRD je podobný diabetu mellitu 1. typu (DM 1), jelikož v obou případech dochází ke snížení produkce inzulínu. Patogeneze je ovšem odlišná, neboť při CFRD nebyla pozorována autoimunitní patogeneze, jako je tomu u DM 1.

Etiopatogeneze CFRD začíná ve změně vodivosti chloridových iontů, které mění funkci  $\beta$  buněk ve slinivce břišní. Změna spočívá v možnosti polarizace a depolarizace potenciálu membrány. Membrána je u pacientů s CF hyperpolarizovaná a je tedy špatně depolarizovatelná. K depolarizaci je zapotřebí větší množství glukózy. Zdravý organismus využije inzulín, ke snížení glukózy. To může být u pacientů s CF problém, jelikož dochází k narušení uvolňování vezikul s inulinem. Tato dysfunkce pak vede k zvýšenému množství glukózy v organismu. CFRD je spojen se snížením uvolňování inzulínu v první fázi (závislé na depolarizaci), zatímco inzulín ve druhé fázi (nezávislé na depolarizaci) zůstává nedotčen [18].

U pacientů s CF dochází k rozvoji CFRD okolo 10 roku života, vzhledem k tomu se lze této komplikaci dočasně vyhnout. Pacient okolo 10 let prochází pravidelnými testy orální tolerance glukózy a také se pravidelně vyšetřuje hodnota glukózy v krvi. Typickými projevy bývá hyperglykémie, polyurie a váhový úbytek.

Při včasném záchytu není třeba medikace, postačí pouze dieta, která omezuje konzumaci sladkostí a pití sladkých nápojů. Medikace se nasazuje až tehdy, je-li zjištěna inzulinová nedostatečnost, v takovém to případě se přechází na léčbu inzulinem [2,8].

#### **4.2.2 Játra**

Chronické fibrotické onemocnění jater představuje prakticky všechny nepulmonální příčiny smrti u pacientů s CF. Selhání jater tedy způsobí úmrtí až u 2,5 % pacientů s CF. Na rozdíl od plicních komplikací a nemocí postihujících slinivku, které se vyskytují přibližně u 90 % pacientů, se jaterní komplikace objevují u více než jedné třetiny nemocných CF [14,15,16,19].

Typickým onemocněním jater vyvíjejícím se u pacientů s CF je fokální biliární cirhóza, ta vzniká jako důsledek obstrukce žlučových cest a postupující periportální fibrózy. Rozšířením původně fokálního fibrogenního procesu může vést až k rozvoji multilobulární biliární cirhóze, portální hypertenzi a jiným komplikacím. Na základě změny obsahu tekutin a elektrolytů ve žluči se zvyšuje viskozita žluči, vedoucí k obstrukci žlučových cest.

Dalším postižením jater bývá steatóza, která se rozvíjí na základě vážné malnutrice nebo při selektivních nutričních nedostatcích (zásadní mastné kyseliny, karnitin a cholin) [14,15,19]. Ke klinickým příznakům jaterních nemocí spojených s CF patří žlučové kameny a zúžení žlučovodů, při kterých se objevují také bolesti břicha [14].

### 4.2.3 Jícen

Jícen pacientů s CF je sužován onemocněním vzniklým z gastroezofageálního refluxu, a to častěji než zdravé jedince. Gastroezofageální reflux (GER) je fyziologický jev, při kterém se vrací žaludeční obsah zpět do jícnu. Pokud se při GER začnou vyskytovat příznaky tak mluvíme o nemoci z GER neboli GERD [20].

Hlavní příčinou vzniku GER je přechodné uvolnění dolního svěrače jícnu. Uvolnění svěrače může být způsobené mnoha faktory, jako je třeba opožděná evakuace žaludku, selhání bariéry proti zpětnému toku žaludečních šťáv do jícnu nebo hypersekrece žaludečních šťáv. Díky zvýšené viskozitě slin může být snížena také samočistící funkce jícnu [3,4,20].

Mezi predispoziční faktory se řadí také chronické plicní onemocnění. U 10-20 % GER vzniká jako důsledek úporného kašle, který zvyšuje nitrobřišní tlak, a to vede k snazšímu návratu žaludečního obsahu do jícnu [3,4].

Při GER je typické, že obsah žaludku má nižší pH. Gastroezofageální refluxát obsahuje převážně kyselý žaludeční šťávy a částice jídla. Návrat kyselého žaludečního obsahu může způsobit poškození stěny jícnu, což může vést k vniknutí částic potravy až na zadní stěnu nosohltanu. Při poškození jícnové stěny může tedy docházet k vdechování částiček potravy a žaludečních šťáv.

Příznaky GER lze rozdělit na typické jícnové příznaky (jako je pálení žáhy a regurgitace) a atypické extraezofageální příznaky (jako je chronický kašel, chrapot, sípání a astma). GER může způsobit nepříjemné problémy, příznaky nebo komplikace jako je například Barrettova choroba jícnu. Typickými projevy pro pacienty s CF je pocit předčasné sytosti a odmítání potravy, zatím co typické jícnové příznaky jsou u CF vzácné [4,20].

U 20-55 % pacientů s CF se setkáváme s komplikacemi v podobě GER. Vzhledem k tomu, že existují i asymptomatické formy je pro všechny pacienty CF doporučeno vyšetření na GER vzniká v důsledku inhalace spór *Aspergillus fumigatus*. Nejčastějším projevem bývá vážené zhoršení celkového stavu pacienta a také zhoršení plicních



funkcí. Objevují oboustranné plicní infiltráty viditelné na skiagramu (rentgenový snímek) hrudníku [6].

#### **4.2.4 Tenké střevo**

U tenkého střeva se v klinickém obraze CF setkáme se dvěma onemocněními, a to s MI a DIOS. Tato dvě onemocnění jsou si velmi podobná, rozdíl spočívá v tom, že MI je typické pro novorozence a DIOS se objevuje u starších dětí, adolescentů či dospělých.

##### ***Mekoniový ileus (MI)***

U 10-15 % novorozenců se jako prvotní příznak objevuje neonatální intraluminární obstrukce neboli mekoniový ileus (MI). Jedná se o obstrukci střeva extrémně vazkou smolkou, která vzniká ještě před narozením [3,6,21].

Smolka, latinsky mekonium je prvotní střevní obsah, který za fyziologických podmínek připomíná hustou černou hmotu. U CF jsou některé z vlastností smolky změněné a smolka se tak stává viskóznější a hustější. Změnou viskozity a zahuštěním dochází k tomu, že se smolka se ve střevě nedokáže posouvat pohybem střev a se tak střevo ucpe. K zahuštění dochází na základě abnormálně exprimovaného CFTR ve střevní stélce, díky čemuž dochází k odvodu vody a minerálů [3,22].

Obstrukce střeva se začíná vytvářet nejčastěji již ve 2. trimestru těhotenství. Až u 40 % případů se přidružují komplikace jako je atrezie či mekoniová peritonitida spojená s kalcifikacemi. MI je často spojen s insuficiencí slinivky. Příznakem bývá nafouklé břicho, zvracení a špatný nutriční stav [3,6]. Stává se, že je smolka tak hustá, že je vidět ve střevě plodu již při ultrazvukovém vyšetření těhotné ženy [4].

##### ***Distální intestinální obstrukční syndrom (DIOS)***

Střevní epitel sdílí sekreční procesy, stejně probíhající i v dýchacích cestách, kde sekrece chloridu společně s inhibicí absorpce sodíku jsou hnací silou pro sekreci tekutin do lumen. Při CF je transmembránová vodivostní funkce regulátoru (CFTR) narušena a

vede v ke snížení obsahu chloridů a tekutin v hlenu. Ve střevě mají tyto abnormality náchylnost k tvorbě překážek [23].

DIOS se jako komplikace CF vyskytuje zhruba u 10-30 % pacientů a je často ve spojení s nedostatečností slinivky. DIOS je ekvivalent MI u starších pacientů. První příznaky se objevují až v období puberty nebo až v dospělém věku [6,8,15].

DIOS je obstrukce střeva, která se nejčastěji nachází v oblasti terminálního ilea, slepého střeva nebo vzestupného tračníku. Obstrukce vzniká na základě nahromadění vazkého hlenu na stěně střeva, což může vést k zúžení či k úplné obstrukci střeva. Příčinou vzniku bývá dehydratace, příjem potravy s vysokým obsahem zbytků (př. citrusy), vynechání léků, malabsorpce tuků, abnormální hlen ve střevě, nízké duodenální pH, nízký příjem vlákniny nebo porucha transportu vody a minerálů [4,6,15].

Obstrukce může být částečná či úplná, proto i příznaky mohou být akutní opakující se nebo chronické. Mezi akutní obtíže řadíme kolikovitě bolesti břicha, nadýmání, nevolnost či zvracení. K chronickým obtížím patří nechutenství, bolest, mastná stolice či zácpa. S chronickými obtížemi se setkávají pacienti, kteří trpí je částečnou obstrukcí střeva [3,4,6,14].

#### **4.2.5 Tlusté střevo**

V tlustém střevě se může objevovat tak zvaná fibrotizující kolonopatie, jejíž klinické příznaky bývají nespecifické a jsou často zaměňovány za příznaky DIOS. Fibrotizující kolonopatie začíná zánětlivými změnami v mukóze a submukóze tlustého střeva, a to v části vzestupného tračníku. V submukóze vedou zánětlivé procesy k rozvoji fibrózy. Cirkulující fibrotické procesy vedou k zúžení lumen tlustého střeva [14,24]. Vznik má mnoho faktorů. Jedním z možných faktorů může být příjem vysokých dávek substituentů enzymů slinivky. Denní dávka substituentů by neměla překročit 10 000 IU/kg hm. /den. Nadbytečné enzymy, které nejsou v organismu spotřebovány, putují do tlustého střeva, kde mohou způsobit poškození lumen a rozvoj fibrotických

procesů. Dalším možným faktorem jsou estery kyseliny polymetakrylové a polyakrylové, které bývají součástí obalů některých preparátů. Ve větší dávce mohou mít toxické účinky [6,14]. Mezi příznaky patří boleti břicha, vodnatý průjem, krev ve stolici, kolitidy, anorexie a chylózní ascites [3,4,6].

#### **4.2.6 Žaludek**

Mezi žaludeční komplikace pacientů s CF se řadí opakující se gastritidy a peptidické vředy. Gastritidy patří mezi časté komplikace. Faktorů podílejících se na vzniku a opakování gastritid je mnoho. Příkladem takovýchto faktorů může být překyselení žaludku, nízký obsah bikarbonátů v pankreatických šťávách, agresivní léčba zvláště nesteroidními antiflogistiky a také stres. Peptidické vředy nejsou tak častou komplikací, jako gastritidy, avšak jsou u pacientů s CF daleko častější než u zdravých jedinců. I peptidické vředy vznikají v důsledku mnoha faktorů, kterými může být stres, a to jak psychický, tak fyzický. Dalšími faktory jsou také překyselení žaludku a nízký obsah bikarbonátů v pankreatických šťávách [3,6,14].

### **4.3 Potní žlázy**

Postižení potních žláz je jedním z prvních příznaků CF. Pot pacientů s CF obsahuje až 5x více soli než pot zdravých jedinců. Typickým projevem je tvorba krystalků na rozmezí čela a vlasů [3,6]. Důležité je, aby se pacienti s CF vyhýbali vedrům. Problémem jsou také vysoké tělesné teploty při nemocech, jelikož při nich dochází k velkým ztrátám soli potem. Nadměrná ztráta soli může vést k hypoelektrolytémii, vazomotorickému šoku a hypochloremické dehydrataci vedoucí až k alkalóze organismu. Takovýto stav může u pacientů s CF rychle vést ke smrti [4.6]. Vysoké ztráty solí se z počátku projevují zvracením, letargií, zvýšenou dráždivostí, nechutenstvím až anorexií [3,6].

## **4.4 Reprodukční systém**

Reprodukční systém také patří mezi orgánové soustavy postižené CF. Komplikace týkající se pohlavního ústrojí nejsou klinicky výrazné. Pro obě dvě pohlaví je typická opožděná puberta, a to 1-2 roky. Opoždění puberty souvisí s malnutricí a respiračními problémy [3,6].

### **4.4.1 Ženy**

U žen je snižená plodnost díky extrémně hustému a vazkému cervikálnímu hlenu. Hlen je hustý díky sníženému obsahu vody a solí. V období ovulace nedochází k typické cyklické hydrataci, což dělá hlen ještě hustším. Spermie se takto hustým a vazkým hlenem špatně pohybují, a tak se snižuje jejich schopnost oplodnit vajíčko [14,15,22]. Obvyklé jsou i poruchy menstruačního cyklu. U asi 10 % žen se menstruační cyklus nikdy nedostaví a asi u 17 % žen menstruační cyklus během života brzy zmizí. Tyto problémy bývají často důsledkem špatné výživy a malnutrice pacientek s CF [4]. Dále se u žen setkáváme s cystami na vaječnicích a také s polypy na děložním čípku [3,6]. Těhotenství se u pacientek CF nedoporučuje. Pokud žena na těhotenství trvá, je třeba zvážit jaký je její zdravotní stav. Při dobré funkci plic a mírných respiračních problémech je těhotenství celkem dobře tolerováno. [2,3]

### **4.4.2 Muži**

98 % mužů s CF bývá neplodných z důvodů obstruktivní azoospermie. Další častou komplikací bývají slepě zakončené vývody nadvarlat, které vznikají v důsledku ucpání těchto vývodů hustým hlenem a to ještě před narozením [8,15,22]. U mužů se může vyskytovat i vzácná atypická forma CF, která má jediný projev a tím je neplodnost. Jedinou komplikací je tak chybění chánovodů či slepě zakončení vývodů nadvarlat [3,6]. Existují i muži trpící CF, kteří mají zachovanou plodnost. Taková to mutace je však velmi vzácná a objevuje se u zhruba 2 % mužů [15].

## 5. DIAGNOSTIKA

U CF je nejdůležitější včasná diagnostika, díky které se může zkvalitnit a prodloužit život pacienta. Diagnostika CF se opírá především o laboratorní testy, jelikož diferenciální diagnostika není příliš spolehlivá a může docházet i k záměně CF za jiné nemoci. Jedním z laboratorních testů je novorozenecký screening, díky kterému lze CF odhalit včas, tedy v době, kdy nejsou rozvinuté příznaky. Laboratorní testy na potvrzení CF spolu souvisí a většinou se provádí více různých testů na 100% potvrzení diagnózy.

### 5.1 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika CF je velmi široká vzhledem k rozmanitosti jejích projevů. Často dochází k záměně projevů CF za projevy jiných onemocnění. Příznaky dýchacího systému bývají zaměňovány za astma či sinobronchiální syndrom. Malnutrice je často spojována s celiakií či intolerancí laktózy. A v neposlední řadě se hypoalbuminemické otoky připisují nefrotickému syndromu. Pro určení správné diagnostiky je důležité upozornit na výskyt CF v rodině [15,25].

### 5.2 Potní test

Potní test je zlatým standardem laboratorních metod využívaných v diagnostice CF. Slouží k měření koncentrace chloridů v potu, jelikož u pacientů s CF je obsah solí v potu až 5x větší než u zdravých jedinců.

Před samotnou analýzou je třeba stimulovat sekreci potu a pot odebrat. Ke stimulaci potu se používá pilokarpinová iontoforéza. Stimulace probíhá na předloktí, kam se přiloží iontoforetický disk obsahující zásobu pilokarpinových iontů a induktor potu, na kterém probíhá samotná iontoforéza. Induktorem probíhá stejno směrný proud o velikosti 1,5 mA. Díky proudu mohou pilokarpinové ionty projít kůží do potních žláz a stimulovat tak sekreci potu. Celá stimulace trvá 5 minut. Dnešní technologie

využívají metody sběru do kapilárky, která bývá součástí přístroje na stimulaci pocení. Dříve se pot sbíral na speciální filtrační papírek.

Pro samotnou analýzu je třeba nasbírat minimálně 75 mg potu. Analýza probíhá na principu coulometrické titrace. Dnes už existují automatické analyzátory, dříve se titrace prováděla ručně. Automatické analyzátory tak nahradily lidský prvek a snížila se tak chybovost měření.

Fyziologicky se v potu nachází koncentrace chloridů o hodnotě 10-40 mmol/l. Mezní hodnotou koncentrace chloridu v potu je 40-60 mmol/l, při které se může, ale nemusí jednat o CF. CF je potvrzena v případě nálezů koncentrace 60 mmol/l a více. Nejčastěji se hodnota testu pohybuje okolo 100 mmol/l u pacientů s CF. Pro vydání validního výsledku je třeba test minimálně 2x zopakovat [14,15,25,26,27,28,].

### **5.3 Novorozenecký screening**

Novorozenecký screening se řadí mezi metody diagnostikování CF, neboť se provádí během prvních dnů života novorozence a je tak výborný pro včasnou diagnostiku. Včasná diagnóza CF je důležitá, protože začátek léčby ještě před propuknutím prvních příznaků značně zvyšuje délku a kvalitu života pacientů s CF [14,15,26,30]. Odběr krve pro novorozenecký screening se provádí píchnutím do paty novorozence a odebírá se v podobě tzv. suché kapky. Z krve se vyšetřuje hladina imunoreaktivního trypsinu (IRT), která bývá u novorozenců s CF 2x-5x vyšší než u zdravých jedinců. Za mezní hodnotu se považuje 110 ng/ml IRT, při této či vyšší hodnotě je třeba novorozenecký screening doplnit potním testem a molekulárně genetickým vyšetřením. Metoda není 100 % průkazná, proto je třeba mít výsledky i dalších metod [14,15,25,26,29]. V České republice je od roku 2009 zaveden celoplošný novorozenecký screening, který pomáhá včas odhalit různé geneticky podmíněné choroby [15,30].

## **5.4 Molekulárně genetické vyšetření**

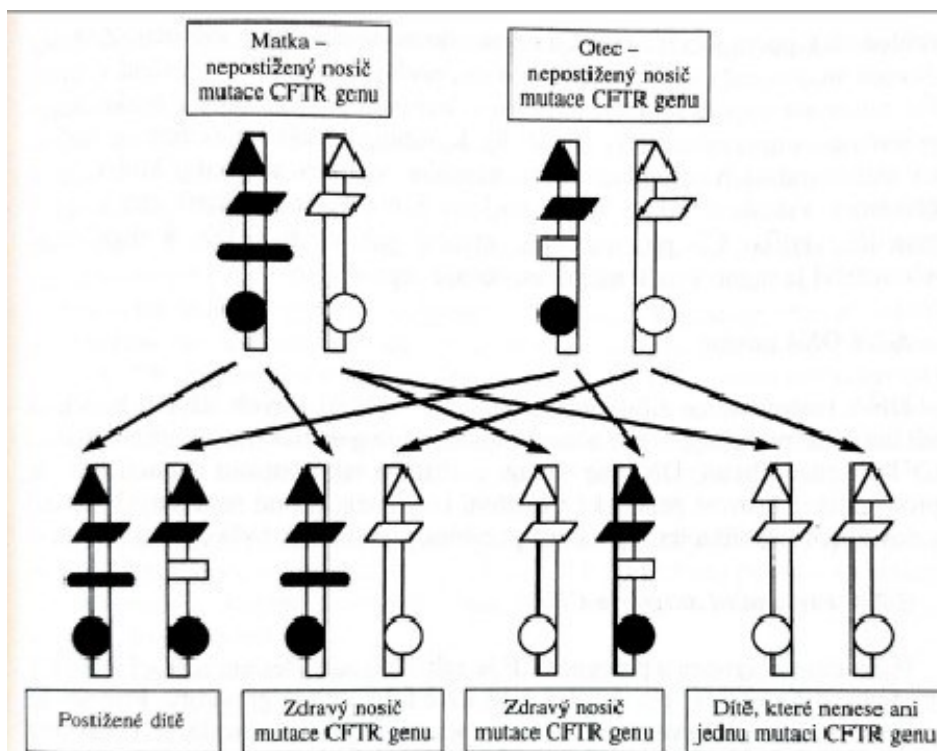
Molekulárně genetické vyšetření se provádí u pacientů s klinickým podezřením, vysokým IRT či opakovaně vysokými hodnotami potního testu. Toto vyšetření se také nabízí partnerům plánujícím těhotenství, v jejichž rodině se CF již vyskytlo. Dále se molekulárně genetické testy provádějí u dárců spermatu a vajíček.

DNA se pro tyto účely izoluje leukocytů žilní krve. Pro úplné potvrzení CF je nutné najít mutace obou alel genu CFTR. Při objevu pouze jedné mutace je třeba vyšetřit celou sekvenci genu, protože je možný nálezn vzácné či neznámé mutace. Vyšetření se může provádět přímou či nepřímou metodou [2,14,15,25].

Přímá metoda má kaskádovitý charakter. Jedná se o metodu, ve které se postupně vyřazují nejznámější a nejpočetnější mutace genu CFTR. Tato metoda se využívá často v prenatální a preimplantační diagnostice. Metoda má velice vysokou spolehlivost, která se pohybuje okolo 100 % [3,25].

Nepřímá metoda využívá genových markerů, které mají pozměněnou strukturu DNA. Změna DNA je z toho důvodu, aby markery nezpůsobovali dané onemocnění. Při nepřímé metodě se analyzuje přesný charakter přenosu mutace. Pokud se marker nachází přímo v genu CFTR je spolehlivost metody blízko 100 %, jestliže se marker nachází v blízkosti genu CFTR je spolehlivost metody přibližně 99 % [3].

Na obr. 5 je schéma nepřímé diagnostiky mutací genu CFTR, která se provádí pomocí genových markerů. Na obrázku jsou znázorněné celkem tři markery, a to v podobě černého a bílého trojúhelníku, kosodélníku a kolečka. Pomocí černé čáry jsou zde značené mutace, které jsou známé a pomocí bílého obdélníku je značena mutace neznámá, tedy mutace stanovovaná pomocí nepřímé diagnostiky.



Obrázek 5- Schéma nepřímé diagnostiky mutací genu CFTR pomocí markerů.

Zdroj: Vávrová, 1999

## 5.5 Transepiteliální rozdíl potenciálů

Transepiteliální rozdíl potenciálů se řadí mezi experimentální vyšetřovací metody. Jedná se o poměrně složitou metodu, která je založená na měření rozdílů potenciálů mezi epitelem sliznice nosu či rekta a subkutánním epitelem. Tento test posuzuje funkci proteinu CFTR ve sliznicích [2,15].

Rozdíl potenciálů se měří mezi referenční elektrodou, která je zavedena subkutánně v horní třetině paže, a měrnou elektrodou, která se jemně dotýká nosní sliznice. Měří se potenciál po podání amilochloridu a následně po podání isoprotenolu [6,14,26]. Fyziologický rozdíl potenciálů se pohybuje okolo -15 mV. U CF se tento rozdíl pohybuje okolo -50 mV [6]. Pro větší spolehlivost testu je třeba měření provést alespoň 18x-20x [26].



## 6. STANDARTNÍ LÉČBA

Standartní léčba spočívá v léčení hlavních příznaků nemoci a přidružených komplikací. Základem je udržení průchodnosti dýchacích cest, agresivní antibiotická (ATB) a protizánětlivá léčba, sledování a podpora výživy a léčba komplikací. Poslední možností je transplantace plic, ke které se přistupuje až ve chvíli, kdy není jiná možnost udržení plicní funkce.

### 6.1 Udržení průchodnosti dýchacích cest

Udržení průchodnosti dýchacích cest se provádí pomocí speciálních inhalací, jejichž úkolem je částečné zředění hlenu. Ten se následně dostává ven z dýchacích cest za pomoci speciálních fyzioterapeutických technik [2,8,25,30].

Inhalace se provádějí 3x denně po dobu 10-15 minut. K inhalaci se využívá speciální, velmi výkonný inhalátor, který tvoří částice o velikosti do 5  $\mu\text{m}$  a vytváří dostatečně intenzivní mlžení. Využívát se může 3-7 % hypertonický roztok NaCl, který ředí hlen, a navíc má baktericidní účinky. Nevýhodou tohoto roztoku je, že u některých pacientů může způsobovat bronchospasmus, proto se doporučuje 5-15 minut před inhalací podávat  $\beta$ 2-mimetikum, aby se této komplikaci předešlo [2,8,30,31]. Při hnisavém hlenu se k inhalaci využívá rekombinantní DNáza – dornáza  $\alpha$ , která ředí hlen tím, že štěpí DNA uvolněnou z rozpadlých polymorfonukleárů. DNáza se inhaluje pouze 1-2x denně a to podle toho, jak moc je pacient zahleněný [2,8,25]. Dále se můžou inhalovat i antibiotika, například tobramycin či roztok kolistinu při infekci *pseudomonas aeruginosa* [2,8,30].

Po inhalaci se provádí fyzioterapie, pomocí které se zředěný hlen dostává ven z dýchacích cest. Vyčištěním dýchacích cest se předchází vzniku infekcí. Po inhalaci hypertonického roztoku NaCl se cvičení provádí ihned, po inhalaci DNázy se musí s fyzioterapií počkat 1-2 hodiny. ATB se inhalují až do vyčištěných dýchacích cest.

Mezi cviky na odhlenění patří autogenní drenáž s řízenou expektorancí, techniky aktivního dechového cyklu, kontrolované dýchání, cviky na zvětšení pružnosti

hrudníku, techniky silového výdechu a expektoračním huffingem, což je prudké vydechování napomáhající k odchodu hlenu. Tyto cviky na sebe bezprostředně navazují. K fyzioterapii se využívají i speciální pomůcky jako je PEP maska, flutter nebo acappella. Nejpoužívanější pomůckou je flutter, jelikož kombinuje inhalaci a fyzioterapii zvyšuje se tím i účinnost léčby [2,8,25].

## **6.2 Antibiotická (ATB) a protizánětlivá léčba**

Antibiotická léčba se nasazuje hned při prvních náznacích bakteriální infekce, a to ve vysokých dávkách na dobu minimálně 14 dní. Většinou se podávají širokospektrální ATB s protistafylokokovými účinky, jako je například amoxicilin s klavulonátem, kotrimoxazol, cefalosporiny I. a II. generace nebo doxycyklin. ATB se mohou podávat inhalačně i ve formě tabletek, popřípadě intravenózně, a to v případě, že se infekci nedaří potlačit [2,8,25,30,31].

V případě infekce způsobené *pseudomonas aeruginosa* se nasazují cílená ATB například ciproflaxacin v dávce 30 mg/kg/den a to na dobu 3 týdnů. K ciproflaxacinu se podává ještě inhalačně tobramycin v 28 - denních cyklech či kolistin na dobu 3 měsíců [2,8,31]. Nejvíce obávané jsou infekce tvořené *burkholderia cepacia*, což je bakterie velice odolná vůči ATB. Léčba takovéto infekce se provádí pomocí trojkombinace ATB.

V případě mykotických infekcí, nejčastěji vytvářených candidami a *aspergillus fugatus*, se nasazují antimykotika jako je flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, amfotericin B či caspofugin. Výjimkou je ABPA, která se léčí podáváním systémových kortikoidů [2,8,30].

Jako protizánětlivá léčba slouží dlouhodobé podávání azithromycynu nebo vysoké dávky ibuprofenu. Při užívání ibuprofenu je důležité monitorování sérové koncentrace, aby nedošlo k předávkování pacienta [8,30].

### **6.3 Výživa**

Při dobré výživě je dobrá i funkce plic. Ovšem pokud se výživa zhorší, dojde i ke zhoršení funkce plic, která se už nezlepší ani se zlepšením výživového stavu pacienta. Pacienti s CF musejí dodržovat vysoko-kalorickou dietu. Součástí správné výživy je také braní substituentů slinivkových enzymů, substituce vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K) a také je třeba dodávat soli. Slinivkové enzymy se podávají ve formě minimikropelet před každým jídlem kromě ovoce. Maximální dávka je 10 000 j. lipázy/kg/den. Důležité je, aby strava pacientů s CF obsahovala veškeré živiny. Největší zastoupení by měly mít tuky a to 35-45 %, které jsou hlavním zdrojem energie. U pacientů s velmi špatným stavem výživy se využívá intenzivní nutriční intervence ve formě vaků all-in-one [2,8,25,30,31].

### **6.4 Komplikace**

Nejčastější komplikací je CFRD, která se aktivně hledá u pacientů s CF okolo 10. roku života. U dětí s CF se provádí jednou za rok test glukózové orální tolerance. Při včasné zachycení se doporučuje vynechat z jídelníčku pití sladkých nápojů a částečně omezit konzumaci sladkostí. U CFRD nelze zavést klasickou diabetickou dietu, jelikož je zapotřebí dodržovat vysokokalorickou dietu. V případě rozvinutí CFRD se přechází na léčbu inzulinem [2,8,25].

Při postižení jater se podává ursodeoxycholová kyselina (UDCA), která podporuje tok žluči. Denní dávka UDCA je 20 mg/kg/den [2,8,25,30]. V případě rozvinutí GERD se nasazuje léčba pomocí inhibitorů protonové pumpy a upravuje se stravovací režim [2].

Transplantace plic je poslední možností léčby. Přistupuje se k ní v případě, že je nemoc nezvládnutelná i přes intenzivní péči. K transplantaci nemůže dojít, pokud jsou plíce pacienta osídlené *burkholderia cepacia* [30].

## 7. NOVINKY V LÉČBĚ

Od nalezení genu CFTR uběhla již řada let a léčba CF se za tu dobu podstatně zlepšila. Největším úspěchem poslední doby je úspěšný rozvoj genové terapie, která se zaměřuje na léčbu hlavní příčiny CF, tedy zaměřuje se obnovení funkce, zvýšení syntézy a zajištění správné délky proteinu CFTR. Od roku 2012 se na trhu s léčivými objevují potenciátory a korektory proteinu CFTR. Prvním účinným potenciátorem proteinu CFTR byla schválena léčivá látka s názvem Ivacaftor, která se zaměřuje na zlepšení funkce chloridového kanálu, tvořeného proteinem CFTR. Jako dalšími účinnými léčivými se ukázala být kombinace potenciátorů a korektorů proteinu CFTR, díky které je možné léčit i defekty, které jsou způsobeny nedostatečnou či dokonce žádnou syntézou proteinu CFTR. Posledním a zatím největším úspěchem se zdá být léčivo s názvem Trikafta, které je zatím schváleno jen v USA, jelikož se stále předmětem studií.

### 7.1 *Kalydeko*

Kalydeko je obchodní název pro léčivou látku nazvanou Ivacaftor (VX-770). Jedná se o první schválený léčivý přípravek směřovaný na léčbu základní příčiny CF. Ivacaftor je tak zvaný potenciátor proteinu CFTR. Jedná se o malou molekulu napomáhající k lepšímu transportu chloridových iontů, a také zvětšení pravděpodobnosti otevření chloridového kanálu.

Ivacaftor působí na mutace III. třídy a v malém množství i na mutace V třídy, nelze ho tedy využít k léčbě nejčastější mutace F508del způsobujících, která patří do II. třídy mutací CF. Mutace F508del vede ke snížené produkci či ne-produkci proteinu CFTR, Ivacaftor funguje pouze na zlepšení funkce, neovlivňuje syntézu proteinu [32,33,34,35,36,37].

Studie dokázaly, že Ivacaftor je dobře tolerován. Lze ho podávat od šesti měsíců věku. Pro pacienty od 6 let a nad 25 kg je dávkování 150 mg každých 12 hodin. Pro děti v předškolním věku se dávkování pohybuje od 50 do 75 mg každých 12 hodin, a to podle váhy pacienta [34,35]. Pokud dojde k vynechání (zapomenutí) tablety, lze do 6

hodin od původní doby zamýšleného tabletu vzít, jestliže uběhne více, než 6 hodin je nutné počkat na další dávku [34].

Ivacaftor prokazatelně snižuje koncentraci chloridů v potu, zlepšují funkci plic, zvyšuje hmotnost pacientů, snižuje počet exacerbací plic a snižuje také počet hospitalizací. K důležitému zlepšení dochází také v usilovně vydechnutém objemu vzduchu za první sekundu (FEV1) a to průměrně o 10,6 % [32,33,36,37].

Jako každý léčivý přípravek může Ivacaftor mít určité vedlejší účinky, jako je například bolest hlavy, vyrážka, infekce horních cest dýchacích, závratě, bolesti žaludku a průjem.

Ivacaftor je pod názvem Kalydeco schválen pro pacienty od 6 měsíců v Evropské unii od prosince 2019. Poprvé byl schválen pro pacienty od 6 let již v roce 2012 [32,33,34,35,36,37].

## **7.2 Orkambi**

Orkambi je obchodní název pro kombinaci léčivých látek Lumicaftor a Ivacaftor. Orkambi je užitečný v léčbě homozygotů s mutací F508del. Lumicaftor se řadí mezi korektory proteinu CFTR, které zvyšuje syntézu proteinu CFTR a jeho transport na apikální stranu membrány epitelů. Ivacaftor pak zlepšuje funkci proteinu CFTR, a tak dochází k léčbě dysfunkcí způsobených malou tvorbou či ne-produkcí proteinu CFTR, mutacemi II. třídy.

Dávkování je rozdělené podle věku do dvou skupin. Pacienti od šesti do jedenácti let se užívají kombinované tablety obsahující 100mg Lumicaftoru a 125 mg Ivacaftoru a od dvanácti let se užívají tablety s 200 mg Lumicaftoru a 125 mg Ivacaftoru. Opět platí jako při užívání Kalydeko, že při vynechání (zapomenutí) tablety se může vzít do 6 hodin od původně plánovaného času užití. Důležité je brát tablety s tučným jídlem. Orkambi není příliš účinný u heterozygotních pacientů s jednou mutací II. třídy (př. F508del), a druhou III. třídy mutací [32,33, 36,37,38].

Je prokázáno, že Orkambi snižuje množství chloridů v potu, zlepšuje plicní funkce a snižuje exacerbace plic. Pozitivně účinkuje na FEV1, který se zlepšuje v průměru o 7,7 %. V ČR je Okambi registrován od roku 2015 pro pacienty od 6 let [32,33,34,35,36,37].

### **7.3 Symdeko**

Symdeko je obchodní název pro kombinaci léčivých látek Tezacaftor a Ivacaftor. Tezacaftor se řadí mezi korektory proteinu CFTR, takže je jeho funkce obdobná jako u Lumicaftoru. Symdeko se zaměřuje na léčbu mutací II. třídy, jako je F508del a to především na homozygotní pacienty.

Léčba pomocí přípravku Symdeko je povolena pro pacienty starší 12 let. Jedna dávka obsahuje 100mg Tazacafrotu a 150 mg Ivacaftrou a bere se každých 12 hodin s tučným jídlem stejně jako je tomu i u přípravků Orkambi a Kalydeko. Při vynechání tablety platí opět stejná pravidla jako u předchozích dvou přípravků. Mezi nežádoucí účinky patří plicní exacerbace, kašel, hemolýza a bolest hlavy

Symdeko pozitivně zvyšuje FEV1, a to průměrně o 4,7 %. Také snižuje množství chloridu v potu a má i vliv na zvyšování hmotnosti pacientů [37,39].

### **7.4 Trikafta**

Trikafta je obchodní název pro kombinaci tří léčivých látek, a to Elaxaftoru, Tezacaftoru a Ivacaftoru. Prozatím Trikafta je schválená pouze v USA pro léčbu dospělých pacientů s CF. Jedná se lék, který by do budoucna mohl dokázat vyléčit CF. Zatím je povolen pouze u pacientů s již rozvinutými příznaky, které se díky léčbě Trikaftou dosti zlepšují.

Přípravek Trikafta je zaměřen na nejběžnější mutaci způsobující CF, kterou je F508del. Obrovskou výhodou je, že by Trikafta měla být vhodná k léčení jak

homozygotních pacientů, tak i pacientů heterozygotních, dosud žádný jiný přípravek nebyl dostatečně účinný, aby se mohl využít k léčbě heterozygotních pacientů s jednou mutací F508 a druhou jinou [40,41].

## ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo vytvořit ucelený přehled o dosavadních poznatcích týkajících se CF. Jedná se o závažné geneticky podmíněné onemocnění. Pro projevení CF musí genotyp člověka obsahovat dvě recesivní alely. Dědičnost CF může být základná, jelikož se mohou sejit partneři, chcete-li nosiči a může tak dojít k narození potomka s CF. Existuje celá řada nejrůznějších mutací vedoucích k rozvoji tohoto onemocnění. Hlavním problémem je chybná syntéza proteinu CFTR, který tvoří chloridový kanál nacházející se na apikální straně membrány epitelů. Díky poškození chloridového kanálu dochází k zvýšení viskozity hlenu, který je hlavním důvodem vedoucím k poškození různých orgánů.

Klinický obraz CF je velmi různorodý. Onemocnění postihuje veškeré orgánové soustavy kromě centrální nervové soustavy. Pacienti trpí různými obtížemi spojenými s dýchacími cestami, gastrointestinálním traktem a také reprodukčním systémem.

Diagnostika CF se výrazně zlepšila se zavedením celoplošného novorozeneckého screeningu. Diagnostika je tak dostatečně rychlá a léčba tak může začít již před začátkem prvních komplikací. K 100 % potvrzení diagnózy je však zapotřebí provést více různých testů.

Léčba od identifikace genu CFTR značně pokročila. Standardem léčby prozatím zůstává léčení příznaků a komplikací. Nicméně pokroky v genové terapii jsou značné a za posledních pár let se na trhu s léčivými objevily první přípravky zaměřené na léčbu primární příčiny vzniku CF (Kalydeko, Orkambi, Symdeko). Léčivo, do kterého je vkládána největší naděje – Trikafta – je stále ve fázi klinické studie.



## POUŽITÉ ZKRATKY

**AA** = dominantní homozygot – zdravý jedinec

**Aa** = heterozygot – zdravý přenašeč

**aa** = recesivní homozygot – nemocný jedinec

**ABPA** = alergická bronchopulmonární aspergilóza

**AMK** = aminokyseliny

**ATB** = antibiotika

**ATP** = adenosintrifosfát

**CBAVD** = Vrozené oboustranné chybění chámovodů / congenital bilateral absence of vas deferens

**CF** = Cystická fibróza

**CFRD** = diabetes vázaný na cystickou fibrózu / cystic fibrosis related diabetes

**CFTR** = transmembránový regulátor vodivosti / cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

**DIOS** = distální intestinální obstrukční choroba

**DM** = diabetes mellitus

**DNA** = deoxyribonukleová kyselina

**ENaC** = epiteliální sodíkový kanál / epithelial sodium channel

**FEV 1** = usilovně vydechnutý objem vzduchu za první sekundu

**GER** = gastroesofageální reflux

**GERD** = gastroesofageální refluxní choroba

**IRT** = imunoreaktivní trypsin

**MI** = mekoniový ileus

**mRNA** = messengerová ribonukleová kyselina

**NBD** = nukleotid vázající domény / nucleotid binding domains

**ORCC** = chloridový kanál přenášející chloridy ven z buňky / outwardly rectifying chloride channel

**Pb** = páry bazí

**ROMK** = draslíkový kanál / renal outer medullar potassium channel

**TM** = transmembránové domény

**UDCA** = ursodeoxycholová kyselina

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1- Dědičnost CF. Zdroj: <a href="https://www.gennet.cz/carriertest">https://www.gennet.cz/carriertest</a> .....	12
Obrázek 2 - CFTR protein. Zdroj: Vávrová, 2006 .....	14
Obrázek 3 - Paličkovité prsty Zdroj: Plicní fibróza - doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.....	19
Obrázek 4 - Soudkovitý hrudník. Zdroj: Vávrová, 1999.....	20
Obrázek 5- Schéma nepřímé diagnostiky mutací genu CFTR pomocí markerů.....	32

## POUŽITÁ LETERATURA

- [1] Klub nemocných cystickou fibrózou z. s. [online]. ©2016-2020 [cit. 2019-10-27]. Dostupné z: <https://www.klubcf.cz/>
- [2] Cystická fibróza. In: Vančíková Z. Respirační onemocnění u dětí. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 9788073456108
- [3] Vávrová V. Cystická fibróza v praxi. Praha: Kreaace, 1999. ISBN 8090212514.
- [4] Vávrová V, Bartošová J. Cystická fibróza: příručka pro nemocné a jejich rodiče. 3. doplněné vydání. Praha: Klub nemocných cystickou fibrózou, 2016. ISBN 9788090667006.
- [5] Jakubec P. Cystická fibróza. In: Kolek V, Losse S, Jakubec P, et al. Historie a současnost léčby plicních nemocí: 90 let respirační medicíny v Olomouci 1927-2017. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2017. ISBN 978-80-244-5191-6.
- [6] Vávrová V. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2006. ISBN 8024705311.
- [7] Dudová P. Cystická fibróza (CF) Starší název: Mukoviscidóza [online]. 2014, [cit. 2020-04-01] Dostupné z: [http://old.lf.upol.cz/fileadmin/user\\_upload/LF\\_kliniky/hippokrat/Obory/Pediatric/Cysticka\\_fibroza.pdf](http://old.lf.upol.cz/fileadmin/user_upload/LF_kliniky/hippokrat/Obory/Pediatric/Cysticka_fibroza.pdf)
- [8] Skalická V. Cystická fibróza u dětí. In: Pohunek P, Kořátko P, Tuková J, et al. Dětská pneumologie. Praha: Mladá fronta, 2018. Edice postgraduální medicíny. ISBN 9788020449122.
- [9] Sheppard D. N, Welsh M. J, Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. Physiological Reviews [online]. 1999, 79(1), S23-S45 [cit. 2020-04-18]. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1999.79.1.S23>
- [10] Patrick A. E, Development of CFTR structure. Frontiers in Pharmacology [online]. 2012, 3 [cit. 2020-04-18]. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00162/abstract>
- [11] Welsh M. J, Smith E. A, Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. [online]. 1993, 73(7), 1251-1254 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009286749390353R>
- [12] Zielenski J, Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. [online] (2000). 67(2), 117–133 Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/29497>

- [13] Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman J, The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2002, 1(1), 13-29 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199301000030>
- [14] Jakubec P, Cystická fibróza. *Interní medicína pro praxi*. 2006, 8(5), 235-239.
- [15] Fila L, Cystická fibróza u dospělých. *Interní medicína pro praxi*. 2014, 16(2), 54-60.
- [16] Witt H, Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* [online]. 2003;52:ii31-ii41. [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: [http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.52.suppl\\_2.ii31](http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.52.suppl_2.ii31)
- [17] Sergeev V, Chou Y. F, Lam Y. G, et al. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society* [online]. 2020, 17(2), 147-154 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201909-671CME>
- [18] Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H, Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2018, 9 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00020/full>
- [19] Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* [online]. 2007, 13(6), 529-536 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00063198-200711000-00011>
- [20] Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2017, 16, S2-S13 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199317308226>
- [21] Knowles M. R, Drumm M. The Influence of Genetics on Cystic Fibrosis Phenotypes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2012, 2(12), a009548-a009548 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a009548>
- [22] Cystic fibrosis. In: Silbernagl S, Lang F. *Color atlas of pathophysiology: 3rd edition*. 2016, 438 s. Basic sciences. ISBN 978-3-13-116553-4.
- [23] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2011, 10, S24-S28 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199311600052>

- [24] Smyth R. L. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 1996, 74(5), 464-468 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.74.5.464>
- [25] Vávrová V. Cystická fibróza. In: Kubáčková K. *Vzácná onemocnění: v kostce*. Praha: Mladá fronta, 2014. Aeskulap. ISBN 9788020431493.
- [26] Wang L, Freedman D. S. Laboratory Tests for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Pathology Patterns Reviews* [online]. 2002, S109-S115 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ppr/article/2291757/Laboratory>
- [27] Mattar A. C. V, Leone C. Rodrigues C. J, et al. Sweat conductivity: An accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2014, 13(5), 528-533 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199314000046>
- [28] ELITechGroup Wescor, Brožura Macroduct - Sweet Chek [online]. 2018, [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://www.biovendor.cz/macroduct-r-sweat-collection-system/p91.MODEL%203700-SYS/#tab=downloads>
- [29] Brennan M. L, Schrijver I. Cystic Fibrosis. *The Journal of Molecular Diagnostics* [online]. 2016, 18(1), 3-14 [cit. 2020-04-01]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157815002160>
- [30] Skalická V. Terapeutické trendy cystické fibrózy. *Pediatric pro praxi*. 2014, 15(6), 340-343.
- [31] Cystic fibrosis In: Foulkes S. *Paediatrics*. London: JP Medical Publishers, 2018. ISBN 9781907816734.
- [32] Gwyneth D. Cystic fibrosis In: Wilmott R. W. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019. ISBN 978-0323448871.
- [33] Brodlie M, Haq J. I, Roberts K, et al. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Medicine* [online]. 2015, 7(1) [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-015-0223-6>
- [34] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Praha: Kalydeko - souhrn údajů o přípravku, © 2010 [cit. 2020-04-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0185303&tab=texts>

- [35] Silva P. Kalydeco (Ivacaftor). Cystic Fibrosis News Today [online]. 2019 [cit. 2020-04-18]. Dostupné z: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/kalydeco-ivacaftor>
- [36] Berrett P. M, Alagely A, Topol E. J. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. Human Molecular Genetics [online]. 2012, 21(R1), R66-R71 [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/dds345>
- [37] Lee S, Farzal Z. Daniels M. L. A, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. American Journal of Rhinology & Allergy [online]. [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1945892420912368>
- [38] Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Praha: Orkambi - souhrn údajů o přípravku, © 2010 [cit. 2020-04-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209045&tab=texts&fbclid=IwAR1BxlevqNSUQYzOirY0BStrgR1YE1-YXCv2PWPe3gu5WyjivlXlk1IB8ic>
- [39] Cystic fibrosis In: Hussar D. A, Finn L. A. 2018 New Drug Update. The Consultant Pharmacist [online]. 2018, 33(4), 188-198 [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.4140/TCP.n.2018.188>
- [40] Mahase E. Cystic fibrosis: Triple therapy shows promising results. BMJ [online]. [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l6347>
- [41] ČT24, Lékaři mají první účinný lék na cystickou fibrózu. Jeho vývoj však trval desítky let [online]. 1. 11. 2019, [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/veda/2965682-lekari-maji-prvni-ucinny-lek-na-cystickou-fibrozu-jeho-vyvoj-vsak-trval-desitky-let>