

Cystická fibróza (CF)

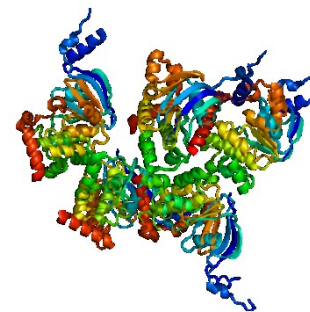
Mukoviscidóza

- **Klasifikace:** dědičné onemocnění
- **Dědičnost:** autozomálně recesivní
- **Incidence:** u jednoho z 2000 – 2500 živě narozených dětí bílého plemene
v ČR: 40-50 dětí ročně (nyní cca 500)
- **Lokalizace genu:** mutace genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), dlouhé raménko 7. chromozómu (7q31.2)
- **Protein a lokalizace:** chloridový kanál, apikální membrána epitelálních buněk, postiženy jsou zejména dýchací cesty, plíce, pankreas, střevo, játra, mužský pohlavní trakt
- **Novorozenecký screening:** zvýšená hladina IRT (imunoreaktivní trypsinogen), detekce CFTR mutací, při pozitivním nálezu následuje provedení potního testu (koncentrace chloridu nad 60 mmol/l)

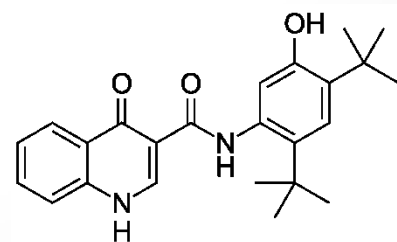
- **Symptomy:** nástup kolem 6. měsíce věku
 - *nedostatečná funkce zevní sekrece pankreatu:* řídká, mastná, páchnoucí stolice; **mekoniový ileus**
 - *porucha hlenotvorby v dýchacích cestách:* dlouhodobý kašel, respirační infekty, sinusitidy
 - *další:*
výrazně **slaný pot**, hepatopatie, pankreatitidy
- **Průběh onemocnění bez léčby:** časté respirační infekce, postupná ztráta funkční plicní tkáně se selháním dýchání, neprospívání, podvýživa, rozvoj cirhózy jater, diabetu, osteoporózy
- **Léčba:** péče o dobrou *průchodnost dýchacích cest* – inhalace mukolytik; péče o *dobrý stav výživy:* substituce pankreatických enzymů, vysoko kalorická strava, suplementace vitamínů rozpustných v tucích a suplementace NaCl; *kontrola infekce:* antibiotika, dávkování v horní hranici dávkovacího rozmezí

- **Průběh onemocnění s léčbou a klinická prognóza:** Onemocnění je v současné době léčitelné, avšak nevléčitelné a zůstává zatím stále progresivním onemocněním. Včasně zahájená léčba (do 2 měsíců věku) významně přispěje ke zlepšení klinického průběhu, kvality a délky života. Cílem léčby je oddálení rozvoje komplikací a udržení co nejlepšího stavu funkce plic a dobrého stavu výživy. Střední věk přežití je v současné době ve vyspělých státech 32 let.

- **CFTR:**
 - ABC transportér závislý na ATP
 - 5 domén:
 - 2 transmembránové,
 - 2 nukleotid-binding domény (NBD),
 - regulační doména

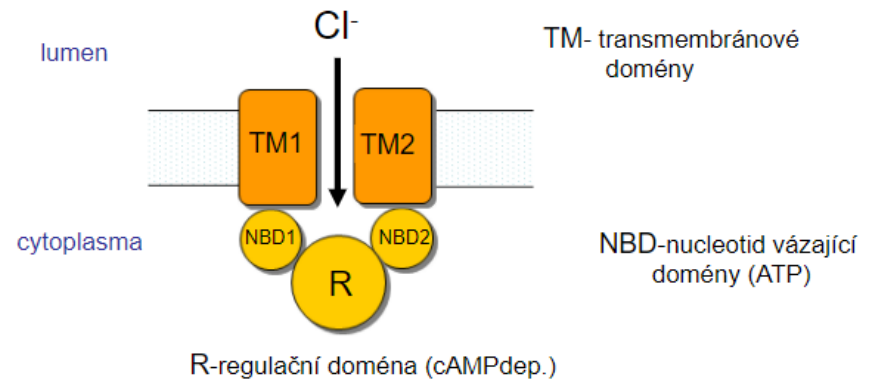
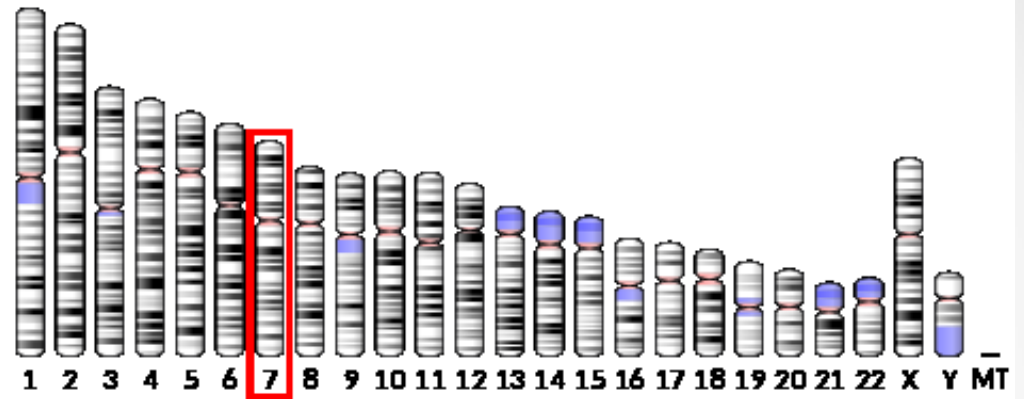
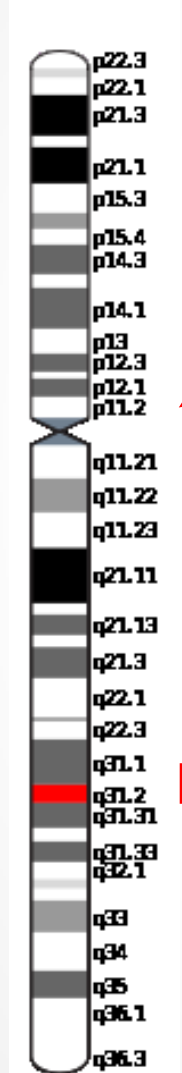


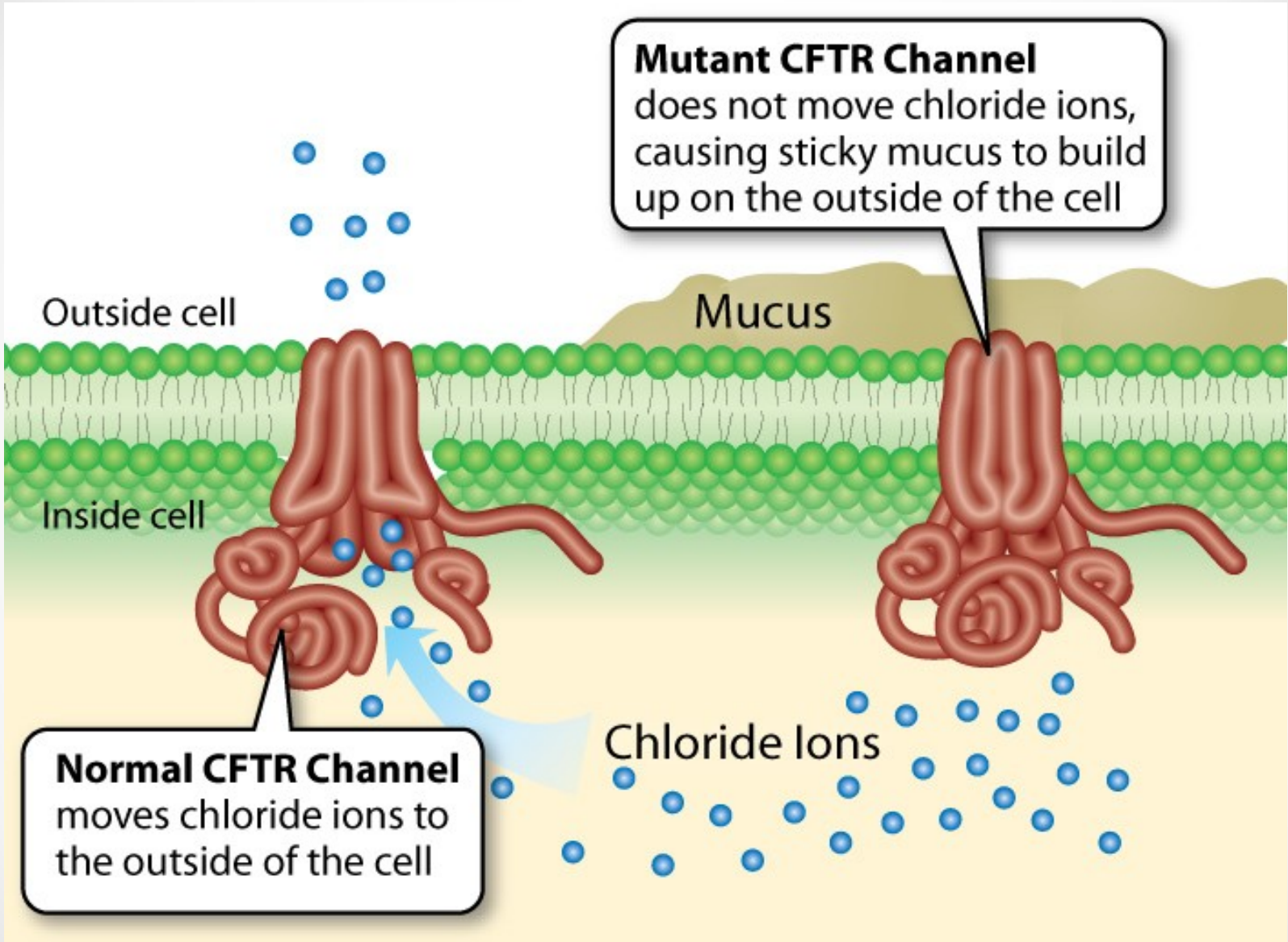
- **Ivacaftor** (Kalydeco) rychle obnovuje funkci CFTR proteinu a snižuje koncentrace chloridů v potu



Lokalizace a schéma CFTR

Chromosome 7

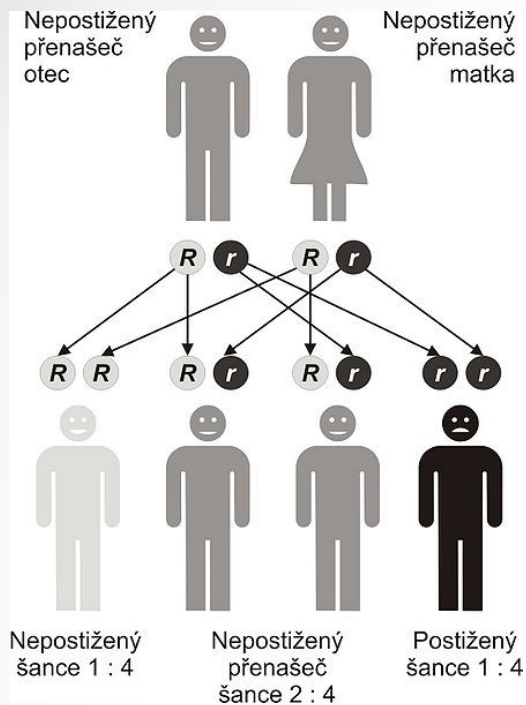




Mutant CFTR Channel
does not move chloride ions,
causing sticky mucus to build
up on the outside of the cell

Normal CFTR Channel
moves chloride ions to
the outside of the cell

Chloride ions



Delta F508 mutation

Normal sequence

DNA 5' ... AAT ATC ATC TTT GGT GIT ... 3'

Protein Asn Ile Ile Phe Gly Val

Position 505 506 507 508 509 510

Mutated DNA

DNA 5' ... AAT ATC AT - - - T GGT GIT ... 3'

Protein Asn Ile Ile - Gly Val

Position 505 506 507 508 509 510

- Mutace delta F508
 - nejčastější alela (70% CF)
 - delece tří nukleotidů -> delece aminokyseliny fenylalanin (F)
- 12 dalších mutací s frekvencí cca 15% (celkem 1967 mutací)